

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen
Kinderspital

Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und
Sozialpädiatrie iSPZ Hauner

der Ludwig Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Neuropsychologie bei Patienten mit BECTS
unter Sultiam vs. Levetiracetam**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von
Isabel Heukäufer

aus
München

Jahr
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Ingo Borggräfe
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Steffen Berweck
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	27.10.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Ziel der Arbeit	6
2. Einleitung	7
2.1 Epilepsie im Kindesalter	7
2.2 Spektrum idiopathisch fokaler Epilepsien	8
2.3 Benigne Epilepsie mit centrotemporalen Spikes (BECTS)	8
2.3.1 Ätiologie und Pathogenese	8
2.3.2 Anfallssemiologie	9
2.3.3 Neuropsychologische Befunde	10
2.3.4 Elektroenzephalografie (EEG)	12
2.3.5 Therapie	13
2.3.6 Prognose	14
2.4 Antiepileptika	14
2.4.1 Sultiam (Ospolot®)	15
2.4.1.1 Präparat	15
2.4.1.2 Wirkmechanismus	15
2.4.1.3 Anwendung	16
2.4.1.4 Dosierung	16
2.4.1.5 Pharmakologie	16
2.4.1.6 Nebenwirkungen	16
2.4.2 Levetiracetam (Keppra®)	16
2.4.2.1 Präparat	17
2.4.2.2 Wirkmechanismus	17
2.4.2.3 Anwendung	18
2.4.2.4 Dosierung	18
2.4.2.5 Pharmakologie	18
2.4.2.6 Nebenwirkungen	18
3. Material, Methoden und Patienten	19
3.1 Studiendesign	19
3.2 Studienziel	20
3.3 Finanzierung	20
3.4 Ethische Aspekte	20
3.5 Patienten	21
3.5.1 Patientenanzahl	21
3.5.2 Geschlechtsverteilung	21
3.5.3 Patientencode	21
3.5.4 Einschlusskriterien	21
3.5.5 Ausschlusskriterien	22
3.6 Studienmedikation	22
3.6.1 Hersteller	22
3.6.2 Substanzen	22
3.6.3 Dosierung	22
3.6.4 Randomisierung	23

3.6.5 Verblindung	23
3.7 Studienprotokoll	24
3.7.1 Untersuchungsprogramm	24
3.7.2 Baseline (V0).....	25
3.7.2.1 Überprüfung von Ein-und Ausschlusskriterien.....	25
3.7.2.2 Aufklärung.....	25
3.7.2.3 Einverständniserklärung des Patienten und der Erziehungsberechtigten	25
3.7.2.4 Erfassung allgemeiner Patientendaten und Anamnese	25
3.7.2.5 Allgemeinpädiatrische Untersuchung	26
3.7.2.6 Neuropädiatrische Untersuchung	26
3.7.2.7 Blutentnahme.....	26
3.7.2.8 Urinstix.....	26
3.7.3 Neuropsychologische Testung 1 (V0K).....	27
3.7.3.1 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC	27
3.7.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	27
3.7.3.3 Culture Fair Intelligence Test, Gundintelligenztest (CFT1/CFT20).....	28
3.7.3.4 Elternfragebogen CBCL/4-18.....	29
3.7.4 Neuropsychologische Testung 2 (V4K).....	30
3.7.4.1 Kaufman-ABC , VLMT, CFT1 bzw. CFT20, CBCL/4-18.....	30
3.8 Statistik	31
3.8.1 Hypothesenformulierung.....	31
3.8.2 Auswertungsmethoden	31
3.8.3 Auswertungspopulation	31
4. Ergebnisse	32
4.1 Datensammlung.....	32
4.2 Patientenpopulation	32
4.3 Neuropsychologische Testungen	33
4.3.1 Ausgangswerte.....	33
4.3.2 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC.....	35
4.3.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	35
4.3.4 CFT1/CFT20	38
4.3.5 Elternfragebogen CBCL/4-18	38
5. Diskussion.....	46
5.1 Einleitung	46
5.2 Patientenkollektiv	47
5.3 Neuropsychologische Testungen	47
5.3.1 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC.....	47
5.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	48
5.3.3 CFT1/CFT20	49
5.3.4 Elternfragebogen CBCL/4-18	50
5.4 Klinische Relevanz der Ergebnisse.....	53
6. Zusammenfassung	54
7. Prüfungszentren	56
8. Datensammlung	59

9. Abbildungsverzeichnis	60
10. Tabellenverzeichnis	61
11. Literaturverzeichnis	62
12. Selbstständigkeitserklärung	67
13. Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptika
BECTS	benigne Epilepsie mit centrotemporalen Spikes
CBCL	Child Behavior Checklist, Elternfragebogen
CFT	Culture Fair Intelligence Test, Gündintelligenztest
CI	Konfidenzintervall
ED	Effektivdosis
EEG	Elektroenzephalografie
ITT	Intention-to-treat (Population)
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
LEV	Levetiracetam
MW	Mittelwert
PP	per-protocol (Population)
SD	Standardabweichung
STM	Sultiam
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
V0K	Neuropsychologische Testung 1
V4K	Neuropsychologische Testung 2

1. Ziel der Arbeit

In den Jahren 2006-2008 führte das Dr. von Haunersche Kinderspital München, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Florian Heinen, eine HEAD-Studie bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren mit benigner Epilepsie mit centrotemporalen Spikes durch. Diese prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie der klinischen Phase III verglich den therapeutischen Nutzen unter Antiepileptika-Monotherapie, entweder mit Sultiam oder mit Levetiracetam.

Primäres Ziel war es, Wirksamkeit, Verträglichkeit, Nebenwirkungsprofil und Auswirkungen auf EEG-Veränderung der beiden Therapien gegenüber zustellen.

Sekundäres Ziel und Schwerpunkt dieser Arbeit stellten die neuropsychologischen Aspekte und die Evaluation des Einflusses beider Medikamente auf die kognitive Funktion der Patienten dar. Im Vordergrund standen vor allem das Verhalten und die Sprachentwicklung sowie die Konzentration und die Aufmerksamkeit der Kinder.

Die Dissertation vergleicht Sultiam, als etablierte Standardtherapie, mit einem neuen Medikament, der Prüfmedikation Levetiracetam. Die Ergebnisse dazu liefern 2 neuropsychologische Testungen mit verschiedenen Tests:

Dem Zahlennachsprechen aus der Kaufman-ABC, dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, einem Grundintelligenztest (Culture Fair Intelligence Test) und einem Elternfragebogen über das Verhalten ihrer Kinder.

2. Einleitung

Der Begriff Epilepsie bezeichnet keine Krankheitseinheit. Epilepsien können die unterschiedlichsten Verläufe nehmen und unter äußerst verschiedenartigen Symptomen in Erscheinung treten. Das Spektrum reicht von der malignen, therapieresistenten Epilepsie bei schwerer Hirnschädigung bis hin zu Oligoepilepsien mit Manifestation im Jugendalter, die für die Betroffenen kaum eine Beeinträchtigung darstellen. (Neubauer & Hahn, 2012; Swaiman, Ashwal, & Ferriero, 2006)

Somit muss klar zwischen den Symptomen, also den epileptischen Anfallsformen, und den Syndromen unterschieden werden. (Noachtar et al., 1998)

Die ILAE empfiehlt Epilepsie über 3 Kriterien zu definieren. Erstens: Mindestens zwei nicht provozierte Anfälle, welche mindestens 24 Stunden auseinander liegen. Zweitens: Ein weiterer Anfall nach zwei nicht provozierten Anfällen innerhalb der nächsten 10 Jahre. Und drittens: Das Vorliegen einer Diagnose eines epileptischen Syndroms.

Entscheidend für die Symptome ist, welches Rindengebiet durch abnorme, synchrone elektrische Entladungen von Nervenzellverbänden im Großhirn erfasst wird. Je nach Lokalisation resultiert daraus bei den betroffenen Patienten eine Störungen der Motorik, der Sensibilität, der Sprache und Wahrnehmung, oder auch eine Störungen des Bewusstseins, des vegetativen Nervensystems und des Denkens. (Aktories K. , 2013)

2.1 Epilepsie im Kindesalter

Die Prävalenz der Epilepsie im Kindesalter beträgt etwa 0,5 Prozent. In den Industrieländern erkranken im Mittel etwa 50 von 100.000 Kindern jedes Jahr neu an einer Epilepsie. Insgesamt macht der Anteil von Kindern 25 Prozent aller Epilepsie-Neuerkrankungen aus. (Camfield, Camfield, Gordon, Wirrell, & Dooley, 1996)

Sorgfältige Anamnese durch einen epileptologisch versierten Arzt, sowie eine komplette internistisch-pädiatrische und neurologisch-neuropädiatrische Untersuchung sind die Basis der Diagnostik. Elektroenzephalographie, Labordiagnostik und Bildgebung können Zusatzinformationen bringen, die für die Einordnung eines Anfalls oder die Klassifikation einer Epilepsie und deren korrekte Therapie von großem Nutzen sind.

Jedoch ist Epilepsie nicht immer eine chronische Krankheit, die ohne Behandlung zwingend zu einem ungünstigen Verlauf führt. Bei den Epilepsien des Kindesalters gibt es eine Gruppe

von Krankheitsbildern, die in der Prognose immer gut eingestuft werden kann und bei der es spätestens in der Pubertät zur völligen Ausheilung kommt. (Neubauer & Hahn, 2012; Swaiman et al., 2006)

2.2 Spektrum idiopathisch fokaler Epilepsien

Die häufigste Form gutartiger Epilepsien des Kindesalters ist die benigne Partialepilepsie mit centrotemporalen Spikes und Sharp waves (sog. Rolando-Epilepsie). (Guerrini & Pellacani, 2012; Neubauer & Hahn, 2012)

Diese, sowie die benigne Okzipitallappenepilepsie, das Landau-Kleffner-Syndrom, CSWS-Syndrom, Watanabe-Syndrom und die atypischen Partialepilepsien gehören zum Spektrum der idiopathischen fokalen Epilepsien. (Doose, Baier, Ernst, Tuxhorn, & Volzke, 1988)

2.3 Benigne Epilepsie mit centrotemporalen Spikes (BECTS)

Die benigne Epilepsie mit centrotemporalen Spikes (BECTS) ist durch ein typisches Anfallsbild - kurze, orofaziale, motorische oder sensorische Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisation (Samaitiene, Norkuniene, Jurkeviciene, & Grikiniene, 2012) - und charakteristische Veränderungen im EEG gekennzeichnet.

Ihr Krankheitsbild wurde erstmals bereits in den 1950iger Jahren beschrieben. (Neubauer & Hahn, 2012)

2.3.1 Ätiologie und Pathogenese

BECTS, oder auch Rolando-Epilepsie genannt, ist eine gutartige, fokale und ohne Vorschädigung auftretende Epilepsie-Form des Kindes- und Jugendalters und ist mit 15-25% die häufigste fokale Epilepsie im Kindesalter. Jungen erkranken etwa 1,5-fach häufiger als Mädchen. (Neubauer & Hahn, 2012) Vererbung spielt hierbei eine wichtige Rolle. BECTS wird autosomal dominant vererbt, wobei sich das genetische Merkmal nur bei 18-25% der Träger durch Symptome äußert. (Panayiotopoulos, Michael, Sanders, Valeta, & Koutroumanidis, 2008; Shields & Snead, 2009)

Mehrere genetische Faktoren sind an der Pathogenese beteiligt und die einzelnen Teilfaktoren folgen nicht alle den Mendel-Erbgängen. (Neubauer & Hahn, 2012)

Vermutlich steht jedoch ein Defekt des Chromosoms 15q13.2 in direktem Zusammenhang mit der EEG-Veränderung bei der Rolandoepilepsie. (Neubauer et al., 1998) Neueste Studien vermuten als Ursache eine Mutation in einer Untereinheit des NMDA-Rezeptors, welche besonders häufig bei atypischen Verläufen vorzukommen scheint. (Lemke et al.,

2013) Die folgende Abbildung zeigt ein Modell einer NR1 und NR2A-Untereinheit dieses Rezeptors. Es wird angenommen, dass die Mutation im Zink-bindenden N-Terminus (NTD) der NR2A-Untereinheit, genauer in p.Ala243Val, gekennzeichnet durch einen Stern, stattfindet und durch diese Veränderung der NR2A-Untereinheit einen genetischen Risikofaktor darstellt.

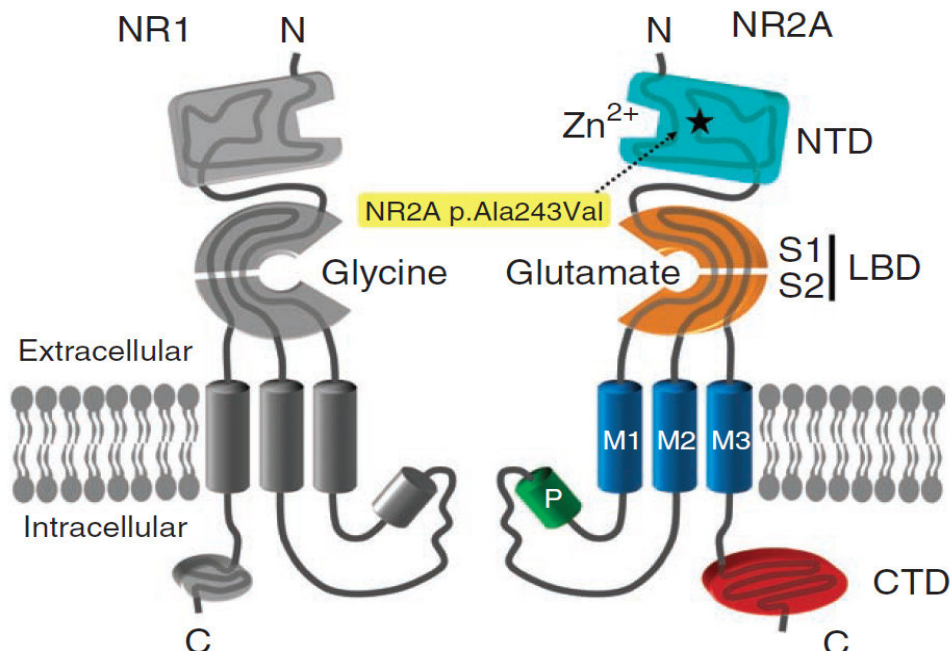


Abb. 1: Modell einer NR1 und NR2A-Untereinheit des NMDA-Rezeptors (Lemke et al., 2013)

2.3.2 Anfallssemiologie

Die Anfälle beginnen charakteristischer Weise im mittleren Kindesalter zwischen 4 und 10 Jahren, gehäuft mit vorhergehenden Neugeborenen- und Fieberkrämpfen. Sie treten hauptsächlich während des Schlafes auf, zumeist in den frühen Morgenstunden, können aber auch vereinzelt tagsüber stattfinden. Die Anfallshäufigkeit ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Manche Kinder bieten über Jahre nur vereinzelte Anfälle. Bei anderen können, jedenfalls vorübergehend, Anfallshäufungen mit mehreren Anfällen pro Tag und Nacht auftreten. (Bouma, Bovenkerk, Westendorp, & Brouwer, 1997; Kramer, Zelnik, Lerman-Sagie, & Shahar, 2002; Neubauer & Hahn, 2012)

Die orofazialen Anfälle gehen mit dem typischen Symptom der tonisch und klonischen Anfallskrämpfe der Arme und des Gesichts, oft mit Beteiligung der Schluck- und Kaumuskulatur, von Kehlgeräuschen und Hypersalivation begleitet, einher. (Shields & Snead, 2009; Zhao, Chi, Chi, Shang, & Liu, 2007)

Auch sensorische Symptome sind festzustellen. Betroffene beschreiben Missempfindungen der Mundwinkel, Zunge oder der Mundhöhle als Taubheit, Kribbeln und Kältegefühl. (Panayiotopoulos et al., 2008)

Tritt der Anfall in der dominanten Hemisphäre des Gehirns auf kann dies auch zu Spracharrest führen. Das Kind ist lautbildungsunfähig und nicht in der Lage, ein verständliches Wort hervorzubringen. Allerdings bleibt das Kind bei vollem Bewusstsein und versucht meist sich durch Gesten zu verständigen. (Panayiotopoulos et al., 2008; Shields & Snead, 2009)

Besonders Anfälle mit laryngealer und pharyngealer Beteiligung werden von den Kindern als äußerst unangenehm empfunden und können zu heftigen Angstreaktionen führen.

Bei insgesamt zwei Drittel der Kinder treten generalisierte tonisch-klonische Anfälle auf. (Neubauer & Hahn, 2012)

Normalerweise ist die Dauer der Anfälle kurz (Sekunden bis Minuten), aber es wurde auch schon von Fällen mit einem Status epilepticus berichtet. (Shields & Snead, 2009)

2.3.3 Neuropsychologische Befunde

Obwohl bei vielen Patienten ein normaler neuropsychologischer Befund oder zumindest keine gravierenden neuropsychologischen Probleme vorliegen (Giordani et al., 2006; Lindgren et al., 2004; Zhao et al., 2007), wurden bei anderen Patienten Beeinträchtigungen der sprachlichen Fähigkeiten, der visuomotorischen Koordination, der Lernfähigkeit und der Aufmerksamkeit festgestellt. (Baglietto et al., 2001; Chan & Lee, 2011; Monjauze, Broadbent, Boyd, Neville, & Baldeweg, 2011; Zhao et al., 2007) Eltern von Patienten beklagen häufig deren gesteigertes Temperament und verminderte Konzentration. (Croona, Kihlgren, Lundberg, Eeg-Olofsson, & Eeg-Olofsson, 1999) Auch Lehrer berichten nicht selten über schlechteres schulisches Abschneiden und Lernschwierigkeiten betroffener Kinder. (Deonna et al., 2000; Metz-Lutz & Filippini, 2006; Miziara et al., 2012; Volkl-Kernstock, Bauch-Prater, Ponocny-Seliger, & Feucht, 2009)

In verschiedenen Studien schnitten Kinder mit BECTS im Vergleich zu Kindern ohne Epilepsie (mit identischem Geschlecht, Alter und Bildungsstand) auch in folgenden Bereichen schlechter ab: Wahrnehmung, Lern-, Merk- und Buchstabierfähigkeit, Sprach- und Schreibvermögen, Aufmerksamkeit und allgemeine Entwicklung. (Clarke et al., 2007; Croona et al., 1999; Miziara et al., 2012; Monjauze, Tuller, Hommet, Barthez, & Khomsi, 2005; Papavasiliou, Mattheou, Bazigou, Kotsalis, & Paraskevoulakos, 2005; Pinton et al., 2006; Verrotti et al., 2011) Andere Studien fanden bei über der Hälfte der Kinder Verschlechterungen in einem oder auch mehreren dieser Bereiche. (Chahine & Mikati, 2006;

Shields & Snead, 2009) Auch Schlafstörungen und eine daraus resultierende Müdigkeit tagsüber wurden festgestellt. Dieser Schlafmangel führte in einigen Fällen wiederum zu Verhaltensauffälligkeiten. (Samaitiene, Norkuniene, Tumiene, & Grikinene, 2013)

Alle genannten Probleme fanden sich sowohl bei Kindern mit als auch ohne Therapie mit Antiepileptika. (Deonna et al., 2000; Verrotti et al., 2011) Weder die Lokalisation noch die Zahl der Anfälle schienen dabei unterschiedliche Auswirkungen zu haben. (Goldberg-Stern et al., 2010)

In einer anderen Studie wurden Kinder mit BECTS selbst über ihr Verhältnis zu Gleichaltrigen befragt: 18 % fühlten sich anders als gesunde Kinder, 20% gaben an weniger Freunde zu haben und 16% fühlten sich sogar von der Gruppe ausgeschlossen. (Ma & Chan, 2003)

Neurologische Beeinträchtigungen können in ihrer besonderen Art nicht als Symptom einer hirnorganischen Schädigung und auch nicht als Folge der Epilepsie selbst gedeutet werden (es sei denn, es waren klinische oder bioelektrische Status aufgetreten). Viel wahrscheinlicher sind sie Symptome der hereditären zerebralen Maturationsstörung, die für die Epilepsie und die Entwicklungsdefizite in gleicher Weise ursächlich verantwortlich ist. (Lindgren et al., 2004; Neubauer & Hahn, 2012; Nicolai et al., 2007)

Es ist komplex einen generellen Zusammenhang zwischen der Epilepsie und kognitiven Defiziten auszuwerten. Sehr viele Faktoren und Cofaktoren, wie das Alter bei Beginn der Epilepsie, Art, Anzahl und Lokalisation der Anfälle oder Gabe- oder Nichtgabe von Antiepileptika, spielen dabei eine entscheidende Rolle. (Aldenkamp & Arends, 2004; Freitag, 2007; Tuchman, 1994; Verrotti et al., 2011)

Die Gutartigkeit von BECTS lässt sich wohl nur mit Sicherheit auf die Anfälle, nicht aber automatisch auch auf alle neurologischen Fähigkeiten, zum Beispiel Aufmerksamkeit, Konzentration oder Temperament, beziehen. (Croona et al., 1999)

Die Möglichkeit neurologischer Auffälligkeiten oder Verschlechterungen sollte bei der Diagnose BECTS folglich immer in Betracht gezogen werden. (Miziara et al., 2012)

2.3.4 Elektroenzephalografie (EEG)

In der Regel kann die Diagnose BECTS aufgrund des klinischen Bildes und des typischen EEG-Befundes ohne Schwierigkeiten gestellt werden. Kriterien im EEG sind: Normale Hintergrund- bzw. Grundaktivität, fokal centrotemporale scharfe Wellen oder Spitzen (sharp-wave-Fokusse), uni- oder bilaterale Herde und Schlafaktivierung. (Neubauer & Hahn, 2012; Roger et al., 2005; E. C. Wirrell, 1998)

Folgende Abbildung zeigt ein solch typisches EEG:



Abb. 2: Typisches EEG eines Patienten mit BECTS (aus der Abteilung Pädiatrische Epileptologie, Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, von PD Dr. I. Borggräfe)

Nicht die Anfälle, sondern diese sharp waves stellen den genetischen neurobiologischen Marker der Erkrankung dar. (Neubauer & Hahn, 2012)

Neben dem Wach-EEG sollte auch ein Schlaf-EEG abgeleitet werden, da einige Herdbefunde erst (und manchmal nur) beim Eintritt des Patienten in die Schlafphase deutlich sichtbar werden. (Shields & Snead, 2009) Auch in der Phase des Leichtschlafes werden Spike-wave-Paroxysmen aktiviert, während sie im Tiefschlaf zumeist nicht mehr nachweisbar sind.

Jedoch kann man eine Diagnose nicht allein auf eine präzentralen Fokuslokalisation stützen. Ebenso sind im EEG temporale und parietale Fokusse möglich. Auch okzipitale oder biokzipitale Fokusse, die in typischer Weise durch Augenöffnen blockiert werden, können bei Patienten unter 5 Jahren beobachtet werden.

Desweiteren können Ausbreitungen der sharp waves auf Nachbarregionen oder die Gegenseite, Multifokusse über beiden Hemisphären oder ein variabler wechselnder Verlauf der Fokusse auftreten. Zudem können multifokale sharp waves zu bilateral-synchronen sharp-slow waves generalisieren.

Eine geringe Übereinstimmung von EEG-Fokus (irritative Zone) und symptomatogener Zone darf folglich nicht als Ausschlusskriterium für BECTS gewertet werden, sondern liefert vielmehr ein differenzialdiagnostisch verwertbares Merkmal der Gutartigkeit. (Neubauer & Hahn, 2012)

2.3.5 Therapie

Eine medikamentöse Therapie sollte nicht pauschal verabreicht oder begonnen werden. Ausschlaggebend für die Entscheidung ist das Wohlbefinden des Patienten. Handelt es sich beispielsweise nur um vereinzelte Anfälle, kann zunächst abgewartet werden. (Shields & Snead, 2009) Ein Entschluss zur antikonvulsiven Medikation sollte gefasst werden, wenn sich Betroffene und dessen Familie durch häufige und tagsüber stattfindende Anfälle belastet fühlen. (Bouma et al., 1997)

Grundsätzlich gilt: Kommen Anfälle zwei oder mehrmals innerhalb von sechs Monaten vor, sollte eine Behandlung mit Antiepileptika (s. 2.4 Antiepileptika) eingeleitet werden.

Generell ist sowohl eine Monotherapie als auch eine Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika möglich (Corda, Gelisse, Genton, Dravet, & Baldy-Moulinier, 2001), obwohl mittlerweile, falls realisierbar, der Leitsatz „Monotherapie vor Kombinationstherapie“ gilt. (Graefe, 2011)

Anfallsreduktion bzw. Anfallsfreiheit kann so in den meisten Fällen schnell garantiert werden. Das EEG-Bild kann sich schon innerhalb weniger Tage normalisieren.

Die medikamentöse Therapie kann im Allgemeinen nach zweijähriger Anfallsfreiheit beendet werden. Spätestens sollten jedoch die Medikamente mit eingetretener Pubertät abgesetzt werden. Es besteht ein Rezidivrisiko von ca. 10%. (Neubauer & Hahn, 2012)

2.3.6 Prognose

Da BECTS zu den so genannten gutartigen Epilepsien gehört, ist die langfristige Entwicklung der Patienten günstig und hat eine gute Prognose. (Callenbach et al., 2010; Roger et al., 2005) Die Anfälle bilden sich meist selbstständig innerhalb der Pubertät zurück. (Shields & Snead, 2009) In 99,8% der Fällen sind die Patienten nach ihrem 18. Lebensjahr anfallsfrei. (Bouma et al., 1997) Nur sehr selten kann es noch in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter zu vereinzelt Anfällen kommen.

Dies gilt auch, wenn nicht medikamentös behandelt worden ist.

Das EEG normalisiert sich nach Eintritt klinischer Erscheinungsfreiheit. (Neubauer & Hahn, 2012)

Auch davor eventuell aufgetretene Verhaltensprobleme oder kognitive Störungen verlaufen sich nach der Abheilung meist vollständig. (Metz-Lutz & Filippini, 2006)

2.4 Antiepileptika

Antiepileptika (AED) unterdrücken epileptische Anfälle. Die Epileptogenese bzw. die Epilepsie selbst beeinflussen sie nicht. Einleitung und Modifikationen der Behandlung erfolgen stets stufenförmig. Die Patienten bedürfen für die gesamte Dauer einer Langzeittherapie einer konsequenten und regelmäßigen Überwachung. Je nach Verlauf müssen Kontrolluntersuchungen zunächst in 6- bis 8-wöchigen, später in 4- bis 6-monatigen Abständen stattfinden. (Neubauer & Hahn, 2012)

Generell sollte eine Behandlung mit AED immer so kurz wie möglich gestaltet werden. In den meisten Fällen wird ein Behandlungszeitraum von 1-2 Jahren angesetzt. (Oguni, 2011)

Da die meisten AED ihre Wirkung auf bestimmte Anfälle reduzieren, ist eine sichere Diagnose mit sorgfältiger Klassifikation der Epilepsieart für die medikamentöse Therapie absolute Notwendigkeit. (Graefe, 2011)

Berücksichtigt man den Wirkmechanismus antiepileptischer Medikation (Unterdrückung neuronaler exzitatorischer Prozesse oder Verstärkung inhibitorischer Neurotransmission), muss von einem generellen Einfluss auf die kognitive Funktion ausgegangen werden. Das Ausmaß der Nebenwirkungen ist von der Art der AED abhängig und kann von eher milden Beschwerden bis zu Einbußen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. der Aufmerksamkeit reichen. (Freitag, 2007)

2.4.1 Sultiam (Ospolot®)

Sultiam (STM) ist über 50 Jahre lang auf dem Markt und gehört zu den alten und gut bekannten Medikamenten innerhalb der AED-Gruppe.

Besonders in Deutschland und in den nordeuropäischen Ländern hat sich STM als Standardtherapie etabliert. (Engler, Maeder-Ingvar, Roulet, & Deonna, 2003) Nach Meinung zahlreicher Autoren ist es zur Behandlung von BECTS das Mittel der ersten Wahl und stellt ein sehr effektives, aber auch sicheres Medikament dar. (Bast, Volp, Wolf, Rating, & Sulthiame Study, 2003; Ben-Zeev et al., 2004; Chan & Lee, 2011; Gross-Selbeck, 1995; Rating, Wolf, & Bast, 2000; Swiderska et al., 2011) Nichts desto trotz gibt es auch Studien, in denen STM mit einer Verschlechterung neuropsychologischer Befunde in Verbindung gebracht wird. (E. Wirrell, Sherman, Vanmastrigt, & Hamiwka, 2008) Ein Nichtansprechen auf STM ist selten und sollte Anlass sein, die Diagnose zu überprüfen. (Neubauer & Hahn, 2012)

2.4.1.1 Präparat

STM (oder 2-(4-Sulfamoylphenyl)-1,2-thiazinan-1,1-dioxid) wird unter dem Handelsnamen Ospolot® geführt, ist in Filmtabletten zu 50 oder 200 mg erhältlich (Bormann et al., 2013) und gehört zur Gruppe der Sulfonamide. (Engel & Pedley, 2008)

Die chemische Struktur ist in folgender Abbildung zu sehen:

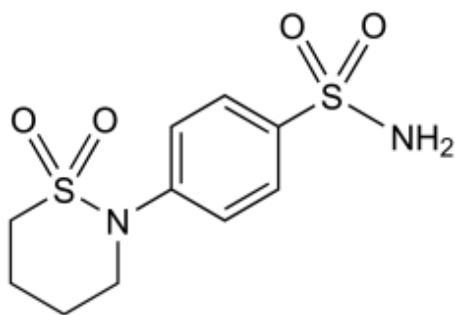


Abb. 3: Chemische Struktur von STM (Engel & Pedley, 2008)

2.4.1.2 Wirkmechanismus

STM gehört zu den Carboanhydrasehemmern. (Neubauer & Hahn, 2012)

2.4.1.3 Anwendung

Laut Herstellerangaben ist STM ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie, sowie Alternativtherapie bei Rolando-Epilepsie.

2.4.1.4 Dosierung

Die Dosis beträgt bei Kindern 3-10 mg/kg KG/d (2 ED) und Erwachsenen 5-10 mg/kg KG/d (2 ED). (Schmidt, 2007)

2.4.1.5 Pharmakologie

Für STM wird eine Halbwertszeit von ca. 10 Stunden, ein Fließgleichgewicht von 2-3 Tagen und ein Wirkspiegel von 6-10 µg/ml angegeben. Eine Steigerung des Phenytoin- und Phenobarbitalspiegels oder eine Reduktion des Sultiamspiegels durch Enzyminduktoren sind möglich. Die Elimination von STM erfolgt renal und hepatisch. (Neubauer & Hahn, 2012)

2.4.1.6 Nebenwirkungen

Bekannte Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, sowie milde Hyperpnoe, Parästhesien, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Selten treten zentralnervöse Erscheinungen wie Desorientiertheit, Konzentrationsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Angst, Halluzinationen, Antriebsarmut) oder Nephrokalzinosen (v.a. in Kombination mit Steroiden) auf. (Bormann et al., 2013; Schmidt, 2007)

2.4.2 Levetiracetam (Keppra®)

Zu den relativ „neuen“ AED, 1999 zugelassen und 2000 weltweit auf den Markt gekommen, gehört Levetiracetam (LEV). Seit 2004 ist es auch für Kinder zugelassen. (Sirsi & Safdieh, 2007)

Es ist also nicht verwunderlich, dass über LEV deutlich weniger Literatur in Bezug auf seine Wirkung, z.B. auf kognitive Funktionen, als für STM vorhanden ist. (Ortinski & Meador, 2004) Vorhandene Studien zu LEV zeigen jedoch eine sehr gute und sichere Wirkung ohne bedeutendes Nebenwirkungsprofil. (Bello-Espinosa & Roberts, 2003; Glauser et al., 2002; Grosso et al., 2007; Klitgaard, Matagne, Gobert, & Wulfert, 1998; Lagae, Buyse, &

Ceulemans, 2005; Lyseng-Williamson, 2011; Verrotti et al., 2007; Wu et al., 2009) Komplette Anfallfreiheit konnte fast immer (91% (Coppola et al., 2007)) erreicht werden. (Kossoff, Los, & Boatman, 2007; von Stulpnagel, Kluger, Leiz, & Holthausen, 2010)

Auch das pharmakologische Profil ist als ideal angegeben (siehe 2.4.2.5 Pharmakologie). Therapeutisch ist LEV somit auf jeden Fall eine gute und sichere Option für die Behandlung von BECTS (Patsalos, 2000; von Stulpnagel et al., 2010) und ist mittlerweile als Therapie auch weit verbreitet. (Elberry, Felemban, Hareeri, & Kurdi, 2012)

Trotzdem wurde teilweise auch bei diesem Medikament eine Verschlechterung neuropsychologischer Befunde festgestellt. (Kossoff, Bergey, Freeman, & Vining, 2001; Sirsi & Safdieh, 2007)

2.4.2.1 Präparat

LEV (oder (S)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-butylamid) läuft unter anderem unter dem Handelsnamen Keppra® und ist in Filmtabletten zu 250, 500, 750 oder 1000 mg erhältlich. (Bormann et al., 2013; Patsalos, 2000)

Strukturell ist es mit anderen AED nicht verwandt. (Wright et al., 2013)

Die chemische Formel ist in folgender Abbildung gezeigt:

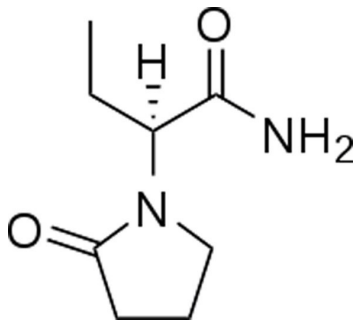


Abb. 4: Chemische Formel von LEV (Kayani & Sirsi, 2012)

2.4.2.2 Wirkmechanismus

Der exakte Wirkmechanismus ist noch unbekannt. (Elberry et al., 2012) Jedoch weiß man, dass es über einen neuen Mechanismus durch eine hochaffine Bindung an ein synaptisches Vesikel (SV 2A) wirkt (Kayani & Sirsi, 2012) und durch Blockade von neuronalen

Kalziumkanälen die intrazelluläre Kalziumfreisetzung verringert wird. (Schmidt, 2007) Zudem wird die Glutamatfreisetzung gehemmt. (Graefe, 2011)

2.4.2.3 Anwendung

Laut Herstellerangaben findet LEV bei partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, myoklonischen Anfällen mit juveniler myoklonischer Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie Anwendung. Auch der Einsatz als Monotherapie bei BECTS ist möglich. (Neubauer & Hahn, 2012)

2.4.2.4 Dosierung

Kinder erhalten eine Dosis von 20-50 mg/kg KG (2 ED) und Erwachsene von 1000-3000 mg/Tag (2 ED). Dabei wird das Präparat über ca. 10 Tage eindosiert. (Obeid & Pong, 2010)

2.4.2.5 Pharmakologie

LEV wird schnell und fast vollständig nach oraler Gabe resorbiert. (Grosso et al., 2007) Die Halbwertszeit ist mit ca. 10 Stunden angegeben, das Fließgewicht beträgt ca. 2 Tage. Bei einer erniedrigten Kreatininclearance ist eine Dosisreduktion nötig. Interaktionen von LEV mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Allerdings ist in seltenen Fällen ein Wirkverlust nach Wochen oder Monaten möglich. Die Ausscheidung erfolgt zu 95% renal. (Neubauer & Hahn, 2012; Schmidt, 2007)

2.4.2.6 Nebenwirkungen

LEV ist an sich ein sehr gut verträgliches Antiepileptikum mit wenigen Nebenwirkungen. (Johannessen et al., 2003)

Trotzdem können Müdigkeit und Somnolenz bei Eindosierung, Kopfschmerzen, Sehstörungen oder psychiatrische Symptome wie Depressionen, Angstzustände oder Suizidgedanken (bei 5-10%) jeweils dosisabhängig auftreten. Auch eine Anfallsprovokation ist in seltenen Fällen möglich. (Bormann et al., 2013; Obeid & Pong, 2010)

3. Material, Methoden und Patienten

3.1 Studiendesign

Die durchgeführte HEAD-Studie war eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie der klinischen Phase III (Erprobung mit vielen Kranken). Es handelte sich um eine durch den Studienleiter Prof. Dr. med. Florian Heinen initiierte Studie an verschiedenen deutschen Kinderkliniken, Spezialambulanzen und Praxen (s. 7. Prüfungszentren).

Das Studiendesign ist in folgender Abbildung kurz umrissen:

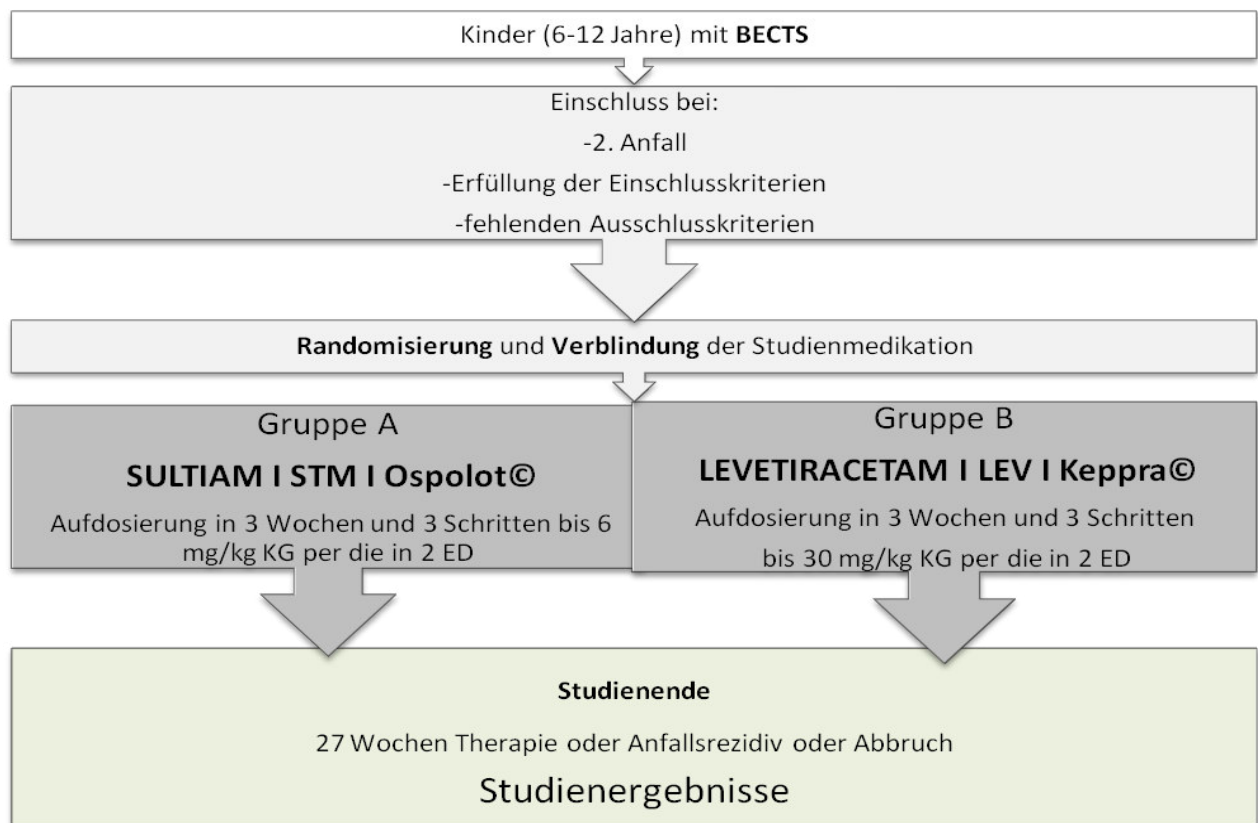


Abb. 5: Studiendesign der HEAD-Studie

3.2 Studienziel

Primäres Ziel der HEAD-Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit von LEV gegenüber STM zu beweisen und die beiden Therapien auf Wirksamkeit, Verträglichkeit, Nebenwirkungsprofil und Auswirkungen auf EEG-Veränderung zu vergleichen. Die Ergebnisse hierzu wurden bereits im Jahr 2013 publiziert. (Borggraefe et al., 2013)

Sekundäres Ziel und damit Inhalt der vorliegenden Arbeit stellten neuropsychologische Aspekte und die Evaluation des Einflusses beider Medikamente auf die kognitive Funktion (v.a. im Bereich der Sprachentwicklung, Konzentration und Aufmerksamkeit) der Patienten, dar. Die Ergebnisse dazu lieferten verschiedene neuropsychologische Testungen (siehe 3.7.3 und 3.7.4).

3.3 Finanzierung

Die Durchführung der Studie wurde von der UCB GmbH, Kerpen und durch eigene Mittel der Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals finanziell unterstützt.

3.4 Ethische Aspekte

Die HEAD-Studie bezieht sich auf die Deklaration von Helsinki (Fassung von 10/2000) - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen- des Weltärztebundes (WMA). Sie wurde in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG §§ 40, 41, 42, Fassung von 07/2004), der GCP-Leitlinien (GCP-V 08/2004, ICH E6, Fassung von 07/2002 und ICH-E1 1, London, Fassung von 07/2000), dem Medizinproduktegesetz (Fassung 08/1994) und den Richtlinien 93/42 EWG über Medizinprodukte (Fassung 06/1993) durchgeführt.

Außerdem wurden die EU-Empfehlungen zur guten klinischen Praxis und die einschlägigen Richtlinien der nationalen Arzneimittelregulationen zugrunde gelegt. Der Leiter der klinischen Prüfung holte das Votum der zuständigen Ethikkommission vor Beginn der Studie ein und zeigte die HEAD-Studie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) an. Dort wurde auch der Prüfplan und eine Liste aller teilnehmenden Ärzte vorgelegt.

Weiterhin wurde auch die regionale Überwachungsbehörde in Kenntnis gesetzt.

Die zuständige Ethikkommission wurde während der gesamten Laufzeit über folgende Punkte stetig informiert: Alle schwerwiegenden oder unerwünschten Ereignisse, alle Änderungen des Prüfplanes, und somit Änderung der Nutzen-Risiko-Abschätzung für den Patienten und Aufnahme anderer Zentren in die Studie.

Alle Patienten erhielten eine optimierte und auf ihre Erkrankung abgestimmte Behandlung: Entweder als etablierte Standardtherapie mit Sultiam oder mit der Prüfmedikation Levetiracetam.

Bei statistisch signifikanter Zunahme schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder offensichtlicher Unwirksamkeit der Prüfmedikation wurde die Studie selbstverständlich abgebrochen.

3.5 Patienten

3.5.1 Patientenanzahl

Es wurde von einer Patientenzahl von 120 ausgegangen. 50 Zentren teilten ihre Bereitschaft zur Teilnahme mit. Es wurde mit einer Rekrutierung von 2-3 Patienten pro Zentrum gerechnet.

3.5.2 Geschlechtsverteilung

Es wurde von einer Verteilung von 1:1 männlich: weiblich ausgegangen.

3.5.3 Patientencode

Jeder Patient erhielt für die Studie einen 4-stelligen Patientencode zur Identifizierung. Dieser enthielt die zweistellige Zentrumsnummer, sowie die zweistellig laufende Patientennummer im jeweiligen Studienzentrum. Patient Nr. 01 des Dr. von Haunersches Kinderspitals in München mit der Zentrumsnummer 35 wurde folglich als Patient 3501 geführt.

Alle im Rahmen der Studie gesammelten Daten wurden mit diesem Patientencode in pseudonymisierter Form dokumentiert.

3.5.4 Einschlusskriterien

Kinder, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten zwischen 6 und 12 Jahren alt sein, sowie ein Gewicht zwischen 15 und 60 kg aufweisen. Voraussetzung war das Auftreten von mindestens 2 Anfällen in den letzten 6 Monaten. Zudem musste ein EEG mit Rolando-Fokus (centro-temporaler Spike/Sharp-wave-Fokus) vorliegen und die Diagnose Rolando-Epilepsie G 40.08 (gutartige Epilepsie des Kindesalters mit centro-temporalen Spikes) gestellt worden sein. Außerdem musste die Einverständniserklärung von den Kindern und den Erziehungsberechtigten unterschrieben werden.

3.5.5 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählte das Vorliegen einer anderen Epilepsieform (z.B. CSWS, Landau-Kleffner-Syndrom), eine bereits erfolgte Vorbehandlung mit Antiepileptika, mentale Retardierung (IQ < 85) oder ein fokales neurologisches Defizit des Kindes. Genauso führten relevante internistische Erkrankungen (z.B. Hepatopathie, Nephropathie, Endokrinopathie, metabolische Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung) oder die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen zu einem Ausschluss.

3.6 Studienmedikation

In der Studie wurde entweder STM (Ospolot®) oder LEV (Keppra®) verwendet.

3.6.1 Hersteller

Die Herstellung, sowie das Labelling und die Distribution der Studienmedikation erfolgte durch die Wülfing- Pharma GmbH, Klinikmusterherstellung, Bethelner Landstraße 18, in 31028 Gronau nach Auftrag durch den Sponsor.

3.6.2 Substanzen

STM (Ospolot®) wurde vom Sponsor in der Form von Filmtabletten in der Dosierung von 200 mg zur Verfügung gestellt. LEV (Keppra®) wurde von der Firma UBC-Pharma in der Form von Filmtabletten in der Dosierung von 500 mg zur Verfügung gestellt. Bei beiden erfolgte die Aufbereitung der Filmtabletten zur Studienmedikation in Form von Kapseln beim Hersteller.

3.6.3 Dosierung

Die Studienmedikation wurde wie in der folgenden Tabelle dargestellt dosiert:

Präparat	Tag 0	Tag 7	ab Tag 14
Studienmedikation	0-0-1 Kps.	1-0-1 Kps.	1-0-2 Kps.
STM-Zieldosis	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
LEV- Zieldosis	10 mg/kg KG	20 mg/kg KG	30mg/kg KG

Tab. 1: Dosierung Studienmedikation STM/LEV

Aus Gründen der Praktikabilität wurden die Patienten einer der 8 definierten Gewichtsgruppen (Klasse 1: ≤ 20 kg, Klasse 2: 21-24 kg, Klasse 3: 25-28 kg, Klasse 4: 29-33 kg, Klasse 5: 34-38 kg, Klasse 6: 39-44 kg, Klasse 7: 45-49 kg, Klasse 8: ≥ 50 kg) zugeteilt. Die Gewichtsgrenze (min. 15 kg, max. 60 kg) orientierte sich an der 3. und 97. Perzentile für Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Jahren. Jede Gewichtsklasse entsprach einer eigenen Dosierung, angepasst an die Zieldosis STM 6 mg/kg KG und LEV 30 mg/kg KG.

Diese wurde durch die Gabe von 3 Kapseln per die (1-0-2) erreicht. Die berechenbare maximale Abweichung von der theoretisch anvisierten Zieldosis betrug für STM 0,71 mg/kg KG und für LEV 3,53 mg/kg KG (entsprechend 10% der Zieldosis).

3.6.4 Randomisierung

Die Randomisierung der Studienmedikation bestand in einer zufälligen Verteilung der Patienten zu den Therapiearmen LEV (Prüfmedikation) und STM (Kontrolltherapie) und erfolgte zentral beim Hersteller. Die Randomisierungschancen entsprachen somit 1:1. Eine ausgewogene Verteilung der Patienten wurde durch eine Blockrandomisierung zu je 10 Patienten sichergestellt.

Die Ergebnisse der Zuteilung waren während des Beobachtungszeitraumes lediglich dem Hersteller der Studienmedikation bekannt um das doppelblinde Studiendesign zu gewährleisten.

3.6.5 Verblindung

Die Studienmedikation wurde als Kapsel mit identischem Aussehen verabreicht. Die Kapseln der 8 definierten Gewichtsgruppen unterschieden sich farblich voneinander. Innerhalb einer Gewichtsklasse waren diese für STM und LEV farblich übereinstimmend und konnten vom Patienten optisch nicht unterschieden werden.

3.7 Studienprotokoll

3.7.1 Untersuchungsprogramm

Folgende Tabelle gibt einen groben Überblick über den zeitlichen Ablauf, sowie die Untersuchungen und ihr Untersuchungsprogramm:

Zeit	Untersuchung	Programm
vor Studienbeginn	Baseline - V0	Ein-und Ausschlusskriterien, Einverständniserklärung, Allgemein- und neuropädiatrische Untersuchung, Blutentnahme, Urinstix, Wach-Schlaf-EEG Meldung an das Studienzentrum, Randomisierung, Bereitstellung der Studienmedikation
vor Studienbeginn	Neuropsychologische Testung 1 - V0K	Zahlennachsprechen aus K-ABC, VLMT, CFT1 bzw. CFT20, Elternfragebogen CBCL/4-18
Studienbeginn	Startvisite - V1	Ausgabe der Studienmedikation+ Dosierungsschema Aufdosierung der Studienmedikation in 3 Wochen und 3 Schritten
Woche 4	Verlaufsvisite - V2	Anamnese, Nebenwirkungen, Allgemein- und neuropädiatrische Untersuchung, Blutentnahme, Urinstix, Wach-Schlaf-EEG, Ausgabe weiterer Studienmedikation
Woche 12	Verlaufsvisite - V3	Anamnese, Nebenwirkungen, Allgemein- und neuropädiatrische Untersuchung, Blutentnahme, Urinstix, Wach-Schlaf-EEG, Ausgabe weiterer Studienmedikation
Woche 27	Verlaufsvisite - V4	Anamnese, Nebenwirkungen, Allgemein- und neuropädiatrische Untersuchung, Blutentnahme, Urinstix, Wach-Schlaf-EEG, Ausgabe weiterer Studienmedikation
	Neuropsychologische Testung 2 - V4K	Zahlennachsprechen aus K-ABC, VLMT, CFT1 bzw. CFT20, Elternfragebogen CBCL/4-18
		Meldung an des Studienzentrum, Studienabschluss, Entblindung der Studienmedikation
Woche 27 + x	Beginn der weiteren Therapie	Rücknahme verbliebener Studienmedikation, weiterführende Therapie nach Ermessen des Arztes

Tab. 2: Untersuchungen und Untersuchungsprogramm der HEAD-Studie

3.7.2 Baseline (V0)

Die erste Untersuchung stellte die Baseline-Untersuchung V0 dar. Sie bildete den Grundstein der Studie und erfasste alle wichtigen Daten der Patienten.

3.7.2.1 Überprüfung von Ein-und Ausschlusskriterien

Nur Patienten, die alle Einschlusskriterien (s. 3.4.4) erfüllten und keines der Ausschlusskriterien (s. 3.4.5) aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen.

3.7.2.2 Aufklärung

Um Eltern und Patienten über die HEAD-Studie aufzuklären, wurde ein Informationsblatt erstellt, das während des initialen Gesprächs ausgehändigt wurde. Über folgende Punkte wurde ausführlich aufgeklärt: Art der Studie, Studienziel, Dauer und Umfang der Studie, mögliche Behandlungsrisiken, typische unerwünschte Wirkungen, möglicher Nutzen für den Patienten, Alternativbehandlungen, Freiwilligkeit der Teilnahme, Möglichkeit des Ausscheidens der Studie ohne Nachteile, Datenschutzfragen und Versicherungsvereinbarungen.

3.7.2.3 Einverständniserklärung des Patienten und der Erziehungsberechtigten

Das Einverständnis der Erziehungsberechtigten und der Kinder ab 8 Jahren zur Teilnahme an der Studie und die Erlaubnis der Einsichtnahme studienrelevanter Behandlungsunterlagen durch den leitenden Prüfarzt, sowie Monitor, Auditor oder zuständigen Behörden, wurde schriftlich, nach ausreichender Bedenkzeit, eingeholt.

Die Erziehungsberechtigten wurden ausdrücklich darüber informiert, dass sie diese Erklärung zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung ihres Kindes zurückziehen können.

Das Aufklärungsgespräch und das Informationsblatt umfassten folgende Aspekte: Art der Studie, Studienziel, Dauer und Umfang der Studie, Freiwilligkeit der Teilnahme, Risiken und unerwünschte Nebenwirkungen, möglicher Nutzen für den Patienten, Datenschutzfragen sowie Versicherungsvereinbarungen.

3.7.2.4 Erfassung allgemeiner Patientendaten und Anamnese

Von jedem Patienten wurden alle relevanten allgemeinen Daten erfragt und dokumentiert. Die allgemeine Anamnese umfasste das Geschlecht des Patienten, sowie genaues Alter,

Nationalität, Schulstand, Allgemeinzustand mit Funktionen (u.a. Herz, Puls, Lungen, Lymphknoten, Niere, Leber) und ggf. Begleitmedikation. In der Familienanamnese wurden Epilepsie-Vorfälle oder erkrankte Mitglieder im familiären Umfeld notiert. Zusätzliche Informationen über die Geburt (Gewicht, Größe, Komplikationen) wurden erfragt.

Auch die Anfallssemiologie wurde aufgenommen. Folgende Daten wurden dazu festgehalten: Das erstmalige Auftreten des Anfalls, das Alter des Kindes zu diesem Zeitpunkt, die Anzahl der Anfälle, sowie deren Dauer, Art und Symptome.

3.7.2.5 Allgemeinpädiatrische Untersuchung

Die allgemeinpädiatrischen Untersuchung erfassten die Körpergröße in cm und das Gewicht in kg.

3.7.2.6 Neuropädiatrische Untersuchung

In der neuropädiatrischen Untersuchung wurde die Kraft der Extremitäten, verschiedene Reflexe (u.a. Babinski, Bauchhautreflex) und das allgemeine Gangbild untersucht. Weitere Testverfahren wurden zur Prüfung des Gleichgewichts und von Bewegungseinschränkungen durchgeführt, u.a. der Romberg-Versuch, Diadochokinese, Finger-Nase-Versuch und Fingerreihen. Genauso wurden Sprachverständnis, Spontansprache, Schreib- und Lesefähigkeiten, Händigkeit, Aufmerksamkeit, Kooperation und das Umsetzen von Instruktionen getestet.

3.7.2.7 Blutentnahme

Von jedem Patienten wurde zudem ein großes Blutbild und die Werte für Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyte bestimmt.

3.7.2.8 Urinstix

Auch der Urin wurde untersucht und Werte zu pH, Glucose, Eiweiß, Erythrozyten, Ketonkörper und Nitrit dokumentiert.

3.7.3 Neuropsychologische Testung 1 (V0K)

Die erste neuropsychologische Testung erfolgte vor Studienbeginn durch einen Psychologen des jeweiligen Zentrums (siehe 7. Prüfungszentren).

3.7.3.1 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC

Das Zahlennachsprechen vorwärts ist ein Untertest der Skala *einzelheitliches Denken* der Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) und kann bei Kindern ab 2,6 bis 12,5 Jahren durchgeführt werden. Es misst die automatische auditorisch-sprachliche Gedächtnisleistung. Den Kindern wurden im Sekundenabstand Zahlenfolgen unterschiedlicher Länge (beginnend mit 2 bis maximal 8 Zahlen in der Folge) aus 19 Zahlenreihen vorgegeben, welche sie in gleicher Reihenfolge wiedergeben mussten. Jede Aufgabe wurde dabei nur einmal präsentiert, die Lösungsbewertung war dichotom (falsch: 0 Punkte, richtig: 1 Punkt).

Die Dauer eines Testes betrug ca. 5 Minuten und erfasste neben der Fähigkeit zur Rhythmisierung sowohl die akustische Differenzierung, die sequentielle Informationsverarbeitung, als auch die auditive Merkspanne und die Aufmerksamkeit des Kindes. Der Test gilt mit einer Reliabilität von $r=.82$ und einer Retest-Reliabilität von $r=.64$ als sehr zuverlässig. (Kaufman AS, 1991; Kiese-Himmel, 2007; Laschkowski, 1999)

3.7.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Verwendet wurde der Protokollbogen A des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstestes (VLMT) von C. Helmstaedter, M. Lendt und S. Lux. (Helmstaedter, 2001) Er ist seit 2001 in Anwendung und ist für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren geeignet.

Es können damit unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses wie die Supraspanne, Lernleistung, langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und Wiedererkennungsleistung des Getesteten, vor allem im unteren Leistungsbereich, erfasst und differenziert werden.

Der VLMT ist ein Test zum seriellen Listenlernen mit nachfolgender Distraction, Abruf nach Distraction und halbstündiger Verzögerung sowie einem Wiedererkennungsdurchgang. Die Darbietungsform ist rein verbal/auditiv. Der Testablauf besteht aus 2 Durchläufen von jeweils ca. 10 Minuten Testzeit, die durch eine Pause von mindestens 30 Minuten getrennt werden sollten. Das Testmaterial besteht aus 2 Wortlisten, aus je 15 semantisch unabhängigen Wörtern, und einer Wiedererkennungsliste, die die 30 Wörter der beiden Wortlisten sowie 20 weitere semantisch bzw. phonetisch ähnliche Distraktorwörter enthält.

Retestergebnisse lassen anhand kritischer Intervalle eine Einschätzung individueller Veränderungen bei Verlaufskontrollen (je nach Parameter zwischen $r=.68$ und $r=.87$) zu. Mit 77% Varianzaufklärung zeigt die Faktorenstruktur des VLMT, dass Kurzzeitgedächtnis- bzw. Arbeitsspeicherprozesse, Langzeitgedächtnis- bzw. Prozesse der Langzeitkonsolidierung und Wiedererkennungsprozesse erfasst werden. Aspekte des verbalen Kurzzeitgedächtnisses sind in Maßen zur verbalen Gedächtnisspanne und zum bildhaft orientierten Lernen und Gedächtnis zwischen $r=.46$ und $r=.59$ korreliert.

Normiert wurde das Verfahren an 515 gesunden Probanden. So entstanden Prozentränge und dadurch umgerechnete T-Werte für 5 Altersgruppen, klinische Cut-Off Werte und zusätzlich Referenzwerte für verschiedene klinische Patientengruppen (z.B. lokalisierte Epilepsien, rechtshemisphärisch repräsentierte Sprachleistungen, Depressionen oder Verdachtsdiagnosen auf Alzheimer).

3.7.3.3 Culture Fair Intelligence Test, Gundintelligenztest (CFT1/CFT20)

Der durchgeführte Gundintelligenztest (Culture Fair Intelligence Test = CFT) lag in 2 Variationen vor. Zum einen der CFT1, für Kinder von 5,3 bis 9,5 Jahren geeignet, zum anderen der CFT20, welcher auf Kinder und Jugendliche von 8,7 bis 18 Jahren abgestimmt ist. Bei beiden wurde in VOK die Version A getestet.

Für Patienten die entweder Kindergarten, Vor- oder Grundschule zum Zeitpunkt des Testes besuchten, wurde der CFT1 Grundintelligenztest Skala 1, 5. Revidierte Auflage, von R. H. Weiß und J. Osterland verwendet. (R. H. Weiß, Osterland, J., 1997)

Er besteht aus 5 Untertests (Substitutionen, Labyrinth, Klassifikationen, Ähnlichkeiten und Matrizen) mit 5 verschiedenen Aufgabestellungen. Er ermöglicht die Bestimmung der Grundintelligenz unabhängig der kulturellen Herkunft und Bildungsstandes, d.h. die Fähigkeit des Kindes, Regeln zu erkennen, Merkmale zu identifizieren und rasch wahrzunehmen. Außerdem gibt er Aufschluss darüber, bis zu welchem Komplexitätsgrad das Kind bereits in der Lage ist, insbesondere nonverbale Problemstellungen zu erfassen und zu lösen. Bei Einzeltestung wird eine Dauer von ca. 25 Minuten angesetzt.

Der Standardwert für den T-Wert ist hier als Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 und der des Intelligenzquotienten mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 angegeben.

Die Reliabilitätskoeffizienten liegen bei den Untertests zwischen $r=.65$ und $r=.86$. Der Koeffizient für den Summenwert der 3 letzten Untertests liegt zwischen $r=.90$ und $r=.96$. Für den CFT1 liegen sehr gut differenzierte Altersnormen sowie Klassennormen für

Kindergarten/Vorschule bis 3. Klasse Grundschule sowie 1. bis 4. Klasse Sonderschule vor. Es wurden 6078 Kinder bei der Normierung berücksichtigt.

Für die 5. revidierte Auflage wurde das Handbuch von den Autoren vollständig überarbeitet und die Normen geprüft. Zusätzlich wurden Durchführungsanweisungen beigelegt und Auswertungsbeispiele und Beispielaufgaben ergänzt.

Der CFT20 wurde in der 4. überarbeiteten Auflage von R. H. Weiß getestet. (R. H. Weiß, 1998)

Dieser stellt eine Weiterentwicklung des CFT2 von R. B. Cattell und R. H. Weiß dar und erfasst das allgemeine intellektuelle Niveau im Sinne der *Cattell'schen „General Fluid Ability“* (Fähigkeit, figurale Beziehungen und formal-logische Denkprobleme unterschiedlicher Komplexitätsgrade zu erkennen und innerhalb einer bestimmten Zeit zu bearbeiten).

Durch sprachfreie und anschauliche Aufgaben benachteiligt der Test Personen mit schlechten Kenntnissen der deutschen Sprache oder mangelhaften Kulturtechniken nicht.

Der CFT20 besteht aus 2 gleichartig aufgebauten Testteilen mit je 4 Untertests, die Reihenfortsetzungen, Klassifikationen, Matritzen und topologische Schlussfolgerungen verlangen. Die Testzeit ist mit etwa 60 Minuten angegeben.

Die Halbierungszuverlässigkeit beläuft sich in den Testteilen auf $r=.90$ bzw. $r=.91$ und im Gesamttest auf $r=.95$. Die Korrelationen mit anderen Intelligenztests (z.B. PSB, HAWIK, CMP, WIP) liegen bei $r=.64$ und zwischen $r=.57$ und $r=.73$ im Durchschnitt.

Die Normen des CFT20 wurden für die 4. bis 6. Klasse regelmäßig anhand rund 37000 Kindern und Jugendlichen in den Jahren 1981, 1989 und 1996 überprüft und erwiesen sich als stabil.

3.7.3.4 Elternfragebogen CBCL/4-18

Bei dem CBCL/4-18 handelte es sich um den Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen, 2. Auflage, Hrsg. von der Arbeitsgruppe Kinder-, Jugendlichen- und Familiendiagnostik. (Döpfner, 1994) Die Child Behavior Checklist (CBCL) für Kinder im Alter von 4-18 Jahren wurde von den Eltern nach ihrer Einschätzung hinsichtlich der Kompetenzen und Probleme ihrer Kinder ausgefüllt. Der Beurteilungszeitraum umfasste die letzten 6 Monate.

Der 1. Teil des Tests erfragt, teils auch mit Freitext, allgemeine Leistungen und Vorlieben des Kindes. Der 2. Teil besteht aus 120 spezifischen Fragen zu Auffälligkeiten und Beschwerden des Kindes, welche durch Ankreuzen beantwortet werden.

Die Auswertung dieses Fragebogens umfasst 3 Syndromskalen (Aktivität, soziale Kompetenz und Schule) und 8 beurteilungsübergreifende Syndrome (sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Angst bzw. Depressivität, soziale Probleme, Schizoid bzw. Zwanghaftigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, dissoziales Verhalten sowie aggressives Verhalten). Die Formulierung der Fragen ist möglichst einfach gestaltet, sodass das Bildungsniveau der Eltern keine Rolle spielt. Aus den Syndromskalen werden Skalen zu internalisierenden und externalisierenden Störungen und ein Gesamtwert für Problemverhalten des Kindes gebildet.

Die T-Werte wurden aus der CBCL/4-18 Normierung von 1998 jeweils für Jungen oder Mädchen gewonnen. Für klinische Auffälligkeiten des Verhaltens wurde als Übergangsbereich Werte zwischen 67 und 70 definiert.

Die ermittelte interne Konsistenz des Gesamtauffälligkeitswertes ist mit $rtt=.94$ als sehr gut angegeben. Genauso wie die Retest-Reliabilität: Sie liegt zwischen $rtt=.72$ und $rtt=.89$

In der Normierung dieses Fragebogens wurden 2368 Kinder in einer nicht-klinischen Stichprobe berücksichtigt.

3.7.4 Neuropsychologische Testung 2 (V4K)

Die zweite neuropsychologische Testung erfolgte nach 27 Wochen erfolgreicher Einnahme der Studienmedikation. Die in V0K durchgeführten und beschriebenen Testverfahren wurden exakt wiederholt.

3.7.4.1 Kaufman-ABC , VLMT, CFT1 bzw. CFT20, CBCL/4-18

Das Nachsprechen von Zahlenfolgen unterschiedlicher Länge aus der K-ABC wurde wieder getestet. Auch hier wurde der VLMT in 2 Durchgängen durchlaufen. Diesmal jedoch mit der Parallelform, dem Protokollbogen C. Dem Alter des Patienten entsprechend wurde entweder der CFT1 oder der CFT20 jeweils in Version B geprüft. Zudem wurden die Eltern erneut mit Hilfe des Fragebogens über das Verhalten ihrer Kinder während der Studienzeit befragt.

3.8 Statistik

3.8.1 Hypothesenformulierung

Es sollte nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeit von LEV in der Behandlung von Kindern mit BECTS der Standardtherapie mit STM in Bezug auf kognitive Funktionen nicht klinisch relevant unterlegen ist.

3.8.2 Auswertungsmethoden

Die Auswertung der sekundären Fragestellung erfolgte mittels deskriptiver und vergleichender statistischer Verfahren:

Mittels der Statistikprogrammes SPSS wurden bei der deskriptiven Statistik Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.) und Maximum (Max.) bestimmt. Außerdem wurde der Wilcoxon-Test bei 2 verbundenen Stichproben und der Mann-Whitney (U-Test) bei 2 unabhängigen Stichproben angewandt. Sowohl der Z-Wert, als auch die asymptotische Signifikanz und das 95%-Konfidenzintervall mit Unter- und Obergrenze wurden ermittelt.

Das Ergebnis galt bei $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant und bei $p \leq 0,01$ als hochsignifikant. Signifikante Ergebnisse wurden mit * und hochsignifikante Ergebnisse mit ** gekennzeichnet.

3.8.3 Auswertungspopulation

Die Auswertungspopulation wurde über 2 Gruppen definiert. Die *Intention-to-treat Population* (ITT), welche alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, einschließt, und die *per-protocol Population* (PP), welche alle randomisierten Patienten ohne schwerwiegenden Protokollverletzungen (z.B. unerwünschte Nebenwirkungen) einbezog.

Die Auswertung der gewonnenen Daten dieser Arbeit basierte auf der *per-protocol Population* (PP).

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Dissertation beziehen sich hauptsächlich auf die sekundäre Zielsetzung der HEAD-Studie. Untersucht wurde die kognitive Funktion der Patienten unter dem Einfluss von Sultiam und Levetiracetam. Die Daten wurden aus den verschiedenen Testungen der 2 neuropsychologischen Untersuchungen V0K und V4K gewonnen.

Statistisch ausgewertet wurden die Testungen Zahlennachsprechen aus der K-ABC, VLMT, CFT1/CFT20 und der Elternfragebogen CBCL/4-18.

4.1 Datensammlung

Die nachfolgenden Ergebnisse stammen aus der Datensammlung, welche im Anhang (8. Datensammlung) eingesehen werden kann.

4.2 Patientenpopulation

Von den 50 deutschen Prüfungszentren (siehe 7. Prüfungszentren) konnten 47 Zentren Patienten für die Studie rekrutieren. Der erste Patient begann die Therapie im Juli 2006, der letzte Patient beendete die Therapie im September 2008.

Bei insgesamt 83 Patienten wurden die Auswahlkriterien geprüft. 44 Patienten (53%) erfüllten die Einschlusskriterien und konnten an der Studie teilnehmen.

Die anderen 39 Patienten konnten aus folgenden Gründen nicht aufgenommen werden: Bei 17 von ihnen (43,6%) entschieden sich die Eltern gegen eine Teilnahme an der Studie. 12 weitere Patienten (30,8%) wiesen ein Ausschlusskriterium auf und 10 Patienten (25,6%) konnten aus sonstigen Gründen nicht mit eingeschlossen werden. (Borggraefe et al., 2013) Von den 44 in die Studie aufgenommenen Patienten wurde 1 Patient wegen einer Protokollverletzung (Alter unter 6 Jahren) nachträglich ausgeschlossen.

Die PP-Population von 43 Patienten zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Verteilung des Alters, des Geschlechts und Gewichts, der Anamnese von Fieberkrämpfen, der generellen Anzahl von Anfällen oder der Familienanamnese.

Die folgende Tabelle zeigt die statistische Verteilung mit Mittelwert und Standardabweichung der beiden Studienarme:

	LEV (n=21)	STM (n=22)
Alter (MW±SD)	8,7 (±1,7) + 4,4 (±3,4)	9,0 (±1,5) + 4,7 (±3,6)
weiblich (n, %)	6 (28,6%)	10 (45,5%)
Gewicht in kg (MW±SD)	31,7 (±12,5)	34,1 (±9,1)
Anamnese Fieberkrämpfe (n, %)	1 (4,8%)	1 (4,5%)
Anzahl der Anfälle (MW±SD)	6,4 (±8,3)	5,2 (±10,2)
Familienanamnese (n, %)	5 (23,8%)	9 (40, 9%)

Tab. 3: Statistische Verteilung der Patienten mit MW und SD (Borggraefe et al., 2013)

Die mittlere Dosis lag in der STM-Gruppe bei 65,6 mg STM (SD: 15,7 , Min.-Max.: 38-92 mg) und in der LEV-Gruppe bei 321,4 mg LEV (SD: 103,4 , Min.-Max.: 190-540 mg).

4.3 Neuropsychologische Testungen

Die Ergebnisse zu den neuropsychologischen Testungen umfassen den Skalenwert des Zahlennachsprechens aus der K-ABC, die T-Werte des VLMTs, den Summenwert des CFT1/CFT20 (T-Wert) und die T-Werte der 8 Syndromskalen, des Gesamtwertes, der internalisierenden und externalisierenden Skala des CBLC/4-18 (siehe 8. Datensammlung).

4.3.1 Ausgangswerte

Die folgenden Tabellen zeigen die gemessenen Ausgangswerte aus VOK für die gerade genannten Testungen.

Es handelt sich um eine deskriptive Statistik mit jeweils dem Mittelwert (MW), dem Minimum-und Maximum-Wert und der Standardabweichung (SD) der beiden Medikamenten-Gruppen. Beide Gruppen zeigen sehr nah aneinander liegende Ausgangswerte (allerdings ohne statistische Signifikanz) und können somit als gleich eingestuft werden.

Test	STM VOK MW	STM VOK min-max	STM VOK SD
Zahlennachsprechen-Skalenwert	7,8	0-15	3,6
VLMT-Gesamtlernleistung T-Wert	50,1	34-66	14,5
VLMT-Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	52,5	34-62	8,6
VLMT-Verlust nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	54,8	45,5-66	7,1
VLMT-korrigierte Wiedererkennungslleistung T-Wert	51,2	29-68	11,3
CFT1/CFT20-Summe T-Wert	54,9	39-75	10,2
CBCL/4-18-Sozialer Rückzug T-Wert	60	50-80	10,1
CBCL-Körperliche Beschwerden T-Wert	60,7	50-80	11,7
CBCL-Angst/Depressivität T-Wert	59,3	50-70	7,2
CBCL-Soziale Probleme T-Wert	56,9	50-74	9,1
CBCL-Schizoid/Zwanghaft T-Wert	57,7	50-74	9,4
CBCL-Aufmerksamkeitsprobleme T-Wert	63,4	51-80	9,7
CBCL-Dissoziales Verhalten T-Wert	56,6	50-70	7,1
CBCL-Aggressives Verhalten T-Wert	56,7	50-76	7,9
CBCL-Gesamt-Wert T-Wert	61,7	49-74	9,2
CBCL-Internalisierende Skala T-Wert	61,8	51-73	7,7
CBCL-Externalisierende Skala T-Wert	54,5	44-73	10,3

Tab. 4: Ausgangswerte VOK mit MW, SD und Min.-Max. für STM

Test	LEV VOK MW	LEV VOK min-max	LEV VOK SD
Zahlennachsprechen-Skalenwert	9,8	4-18	3,1
VLMT-Gesamtlernleistung T-Wert	43,5	34-58	7,9
VLMT-Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	50,3	34-66	9,1
VLMT-Verlust nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	56,3	49-66	6,5
VLMT-korrigierte Wiedererkennungslleistung T-Wert	41,8	31-60	10,2
CFT1/CFT20-Summe T-Wert	55,3	40-73	9,2
CBCL/4-18-Sozialer Rückzug T-Wert	58,9	50-73	7,1
CBCL-Körperliche Beschwerden T-Wert	61,3	50-75	9,4
CBCL-Angst/Depressivität T-Wert	58	50-70	8
CBCL-Soziale Probleme T-Wert	58,1	50-78	7,5
CBCL-Schizoid/Zwanghaft T-Wert	56,1	50-75	9,1
CBCL-Aufmerksamkeitsprobleme T-Wert	59,3	50-68	6
CBCL-Dissoziales Verhalten T-Wert	57,3	50-68	5,2
CBCL-Aggressives Verhalten T-Wert	56,9	50-63	5,4
CBCL-Gesamt-Wert T-Wert	60,2	49-69	6,1
CBCL-Internalisierende Skala T-Wert	60,7	48-71	7,5
CBCL-Externalisierende Skala T-Wert	58,2	46-67	5,9

Tab. 5: Ausgangswerte VOK mit MW, SD und Min.-Max. für LEV

4.3.2 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC

Beim Zahlennachsprechen aus der K-ABC verbesserte sich der MW in der STM-Gruppe (n=19) von V0K mit 7,8 (SD: 3,6 , Min.-Max.: 0-15) auf 9,6 (SD: 2,6 , Min.-Max.: 5-13) bei V4K (Z-Wert: -1,549 , CI: 0,121-0,134 , p=0,212).

Die LEV-Gruppe (n=16) verschlechterte ihren MW leicht von V0K mit 9,8 (SD: 3,1 , Min.-Max.: 4-18) auf 9,3 (SD: 3,0 , Min.-Max.: 3-16) bei V4K (Z-Wert: -1,248 , CI: 0,227-0,244 , p=0,121).

Die automatische auditorisch-sprachliche Gedächtnisleistung ist im Endergebnis nach Therapie bei beiden AED auf weitgehend selbem Niveau und liegt innerhalb des Normbereiches. Folgendes Diagramm zeigt dies graphisch:

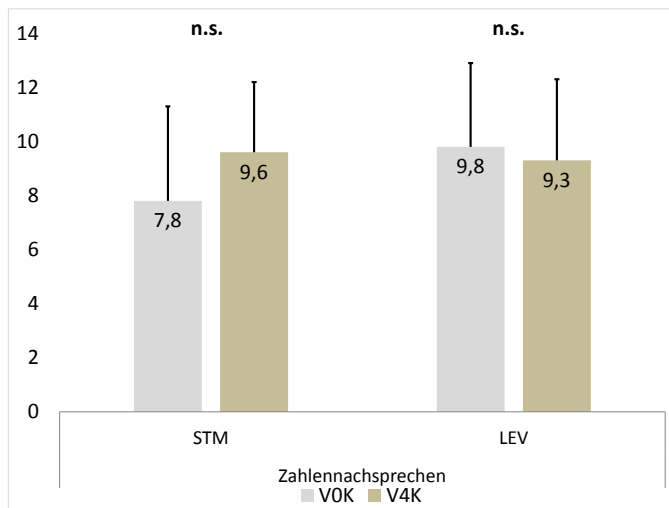


Abb. 6: Balkendiagramm, Zahlennachsprechen aus K-ABC

4.3.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Hier lagen die T-Werte für 4 Kategorien vor: Die *Gesamtlernleistung* des Kindes (Summe der Durchgänge DG1-DG5), die *Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung*, der *Verlust nach zeitlicher Verzögerung* (Differenz der Lernleistungen DG7-DG5) und die *korrigierte Wiedererkennungslernleistung* (Anzahl der positiv erkannten Begriffe, abzüglich der verzeichneten Fehler).

Bei der *Gesamtlernleistung* sank der MW im STM-Arm (n=19) von V0K mit 50,1 (SD: 14,5 , Min.-Max.: 34-66) auf 40,1 (SD: 23,6 , Min.-Max.: 0-66) bei V4K (Z-Wert: -0,257 , CI: 0,739-0,757 , p=0,721).

Bei Patienten mit LEV (n=16) stieg der MW leicht von V0K mit 43,5 (SD: 7,6 , Min.-Max.: 34-58) auf 46,4 (SD: 10,3 , Min.-Max.: 23-66) bei V4K an (Z-Wert: -1,112 , CI: 0,272-0,290 , p=0,266).

LEV erbrachte eine Steigerung der Gesamtlernleistung und kann hier als effektiver eingestuft werden.

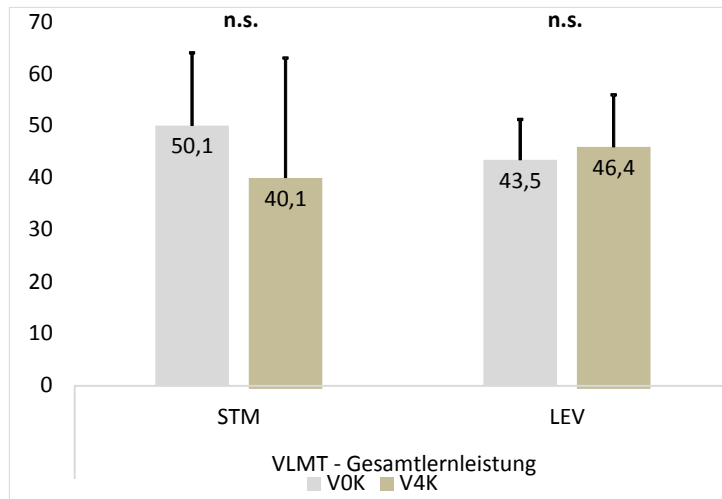


Abb. 7: Balkendiagramm, VLMT-Gesamtlernleistung

Bei der *Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung* sank der MW in der STM-Gruppe (n=19) von V0K mit 52,5 etwas (SD: 8,6 , Min.-Max.: 34-62) auf 49,4 (SD: 12,0 , Min.-Max.: 34-66) bei V4K ab (Z-Wert: -0,805 , CI: 0,434-0,453 , p=0,421).

Auch in der LEV-Gruppe (n=16) sank der MW von 50,3 (SD: 9,1 , Min.-Max.: 34-66) bei V0K auf 49,2 (SD: 8,9 , Min.-Max.: 34-66) bei V4K (Z-Wert: -0,665 , CI: 0,53-0,549 , p=0,506).

Beide AED riefen eine Verschlechterung der *Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung* hervor.

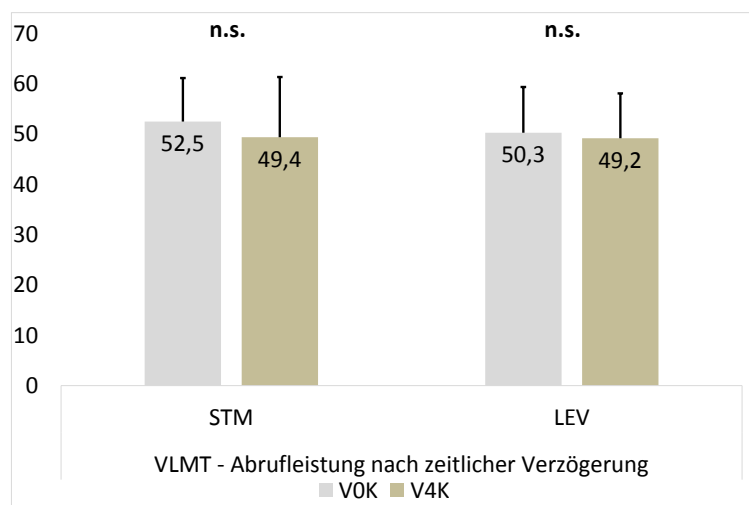


Abb. 8: Balkendiagramm, VLMT- Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung

Die Testung des *Verlustes nach zeitlicher Verzögerung* erbrachte folgende Ergebnisse: In der STM-Gruppe (n=19) fiel der MW von V0K mit 54,8 (SD: 7,1 , Min.-Max.: 45,5-66) auf 51,6 (SD: 9,9 , Min.-Max.: 34-66) bei V4K (Z-Wert: -1,060 , CI: 0,296-0,314 , p=0,289).

In der LEV-Gruppe (n=16) nahm der MW von V0K mit 56,3 (SD: 6,5 , Min.-Max.: 49-66) zu V4K auf 49,5 (SD: 8,4 , Min.-Max.: 34-60) ab (Z-Wert: -2,073 , CI: 0,033-0,041 , p=0,038) und war statistisch signifikant.

Merkspanne und Kurzzeitgedächtnis wurde in beiden Testarmen beeinträchtigt.

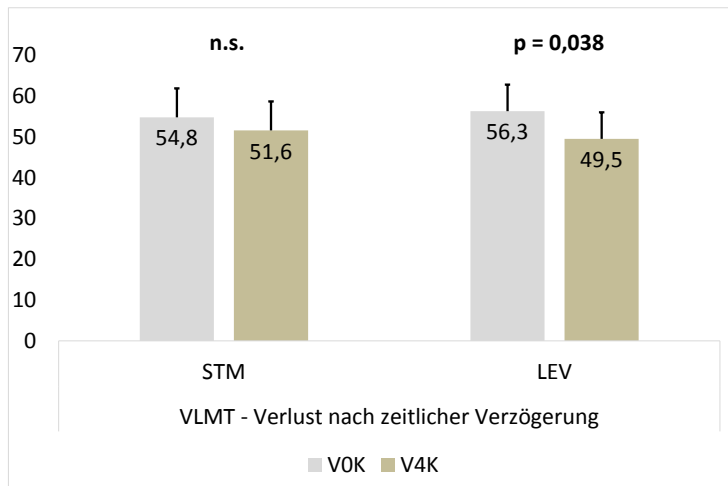


Abb. 9: Balkendiagramm, VLMT- Verlust nach zeitlicher Verzögerung

Bei der *korrigierten Wiedererkennungslleistung* verbesserte die STM-Gruppe (n=19) ihren MW von 51,2 (SD: 11,3 , Min.-Max.: 29-68) bei V0K zu 52,8 (SD: 11,9 , Min.-Max.: 29-68) bei V4K (Z-Wert: -0,617 , CI: 0,559-0,579 , p=0,537).

In der LEV-Gruppe (n=16) verbesserte sich der MW noch deutlicher, und zwar von V0K mit 41,8 (SD: 10,2 , Min.-Max.: 31-60) auf 45,0 (SD: 14,1 , Min.-Max.: 29-68) bei V4K (Z-Wert: -1,020 , CI: 0,33-0,349 , p=0,308).

Beide AED konnten die Wiedererkennungslleistung positiv beeinflussen.

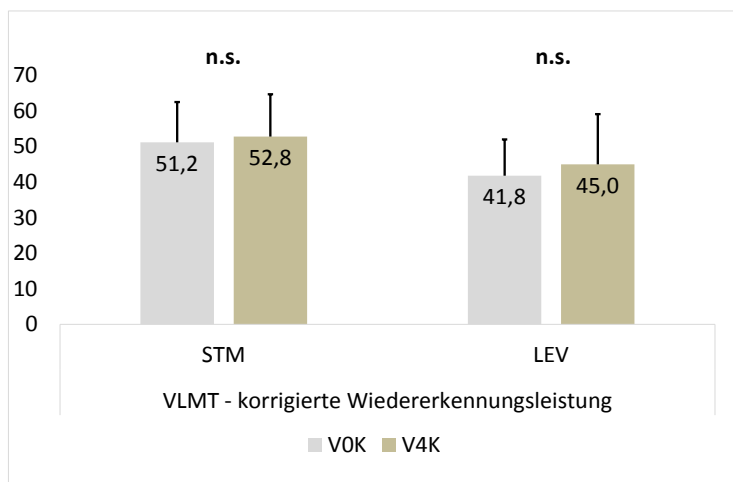


Abb. 10: Balkendiagramm, VLMT- korrigierte Wiedererkennungslleistung

4.3.4 CFT1/CFT20

Beim CFT1 bzw. CFT20 wurden die Summen des T-Wertes untersucht.

Hier betrug der MW in der STM-Gruppe (n=18) bei V0K 54,9 (SD: 10,2 , Min.-Max.: 39-75) und 57,9 (SD: 9,7 , Min.-Max.: 43-79) bei V4K (Z-Wert: -1,709 , CI: 0,082-0,093 , p=0,087).

In der LEV-Gruppe (n=15) betrug der MW bei V0K 55,3 (SD: 9,2 , Min.-Max.: 40-73) und 56,5 (SD: 11,4 , Min.-Max.: 39-77) bei V4K (Z-Wert: -0,540 , CI: 0,601-0,620 , p=0,589).

Beide Testgruppen entsprechen der Norm: Der Standardwert des T-Wertes ist bei dieser Testung mit 50 ± 10 angegeben. Sowohl STM als auch LEV hatten einen positiven Einfluss auf das allgemeine intellektuelle Niveau der Kinder.

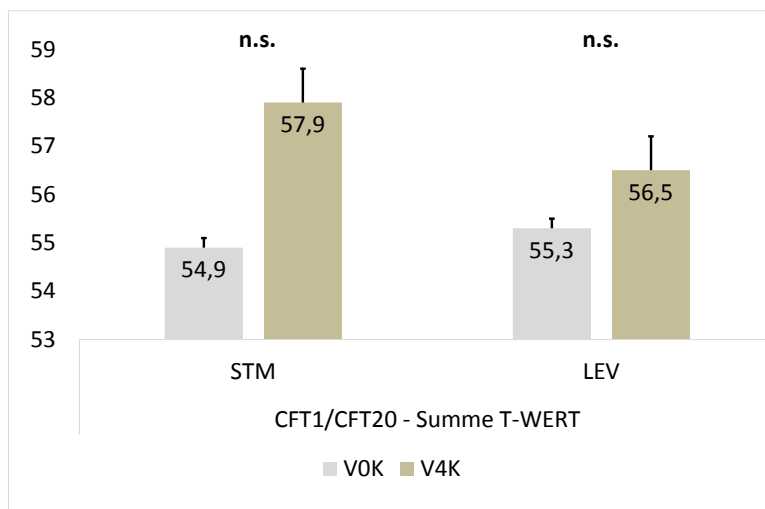


Abb. 11: Balkendiagramm, CFT1/CFT20- T-Wert

4.3.5 Elternfragebogen CBCL/4-18

Beim CBCL/4-18 wurden die T-Werte der 8 Syndromskalen, sowie des Gesamt-Wertes und der internalisierenden und externalisierenden Skala statistisch ausgewertet und graphisch in Boxplot-Diagrammen dargestellt.

Die Fragen zum *sozialen Rückzug* der Kinder ergaben in der STM-Gruppe (n=14) folgende Ergebnisse: Der MW verringerte sich von 60 (SD: 10,1 , Min.-Max.: 50-80) bei V0K auf 56,6 (SD: 7,6 , Min.-Max.: 50-80) bei V4K (Z-Wert: -1,541 , CI: 0,12-0,133 , p=0,123).

Der MW der LEV-Gruppe (n=15) ging von 58,9 (SD: 7,1 , Min.-Max.: 50-73) bei V0K auf 54,6 (SD: 6,7 , Min.-Max.: 50-73) bei V4K zurück (Z-Wert: -2,170 , CI: 0,024-0,030 , p=0,03).

Die Eltern berichteten in beiden Therapiearmen von einem aufgeschlossenerem Verhalten ihrer Kinder während der AED-Therapie. LEV schnitt dabei etwas besser ab.

Die statistische Signifikanz ist im Boxplot-Diagramm durch * gekennzeichnet.

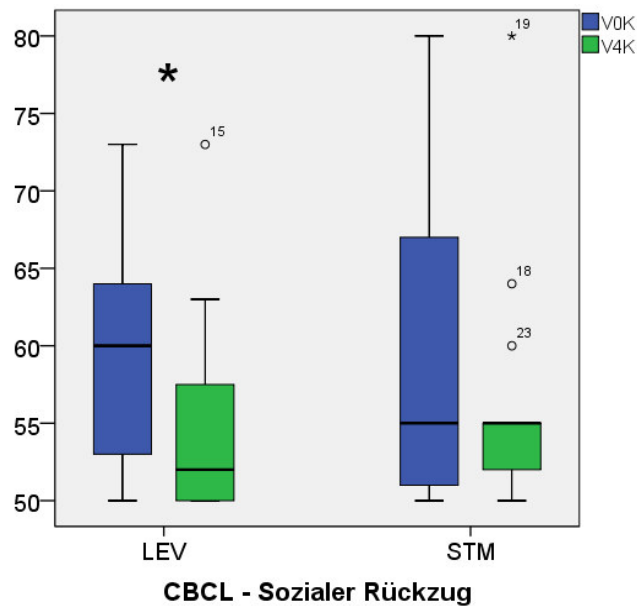


Abb. 12: CBCL/4-18- Sozialer Rückzug, Boxplot LEV/STM

In der Kategorie *körperliche Beschwerden* entwickelte sich der MW in der STM-Gruppe (n=14) von 60,7 (SD: 101,7 , Min.-Max.: 50-80) bei V0K zu 61,2 (SD: 10,1 , Min.-Max.: 50-78) bei V4K (Z-Wert: -0,297 , CI: 0,783-0,799 , p=0,767).

Bei Patienten der LEV-Gruppe (n=15) verminderte sich der MW von 61,3 (SD: 9,4 , Min.-Max.: 50-75) bei V0K auf 59,7 (SD: 8,5 , Min.-Max.: 50-72) bei V4K (Z-Wert: -0,773 , CI: 0,477-0,497 , p=0,44).

Hier erbrachte LEV nach Meinung der Eltern eine Linderung der körperlichen Beschwerden ihrer Kinder. STM hingegen wurde von den Eltern als Verschlechterung bewertet.

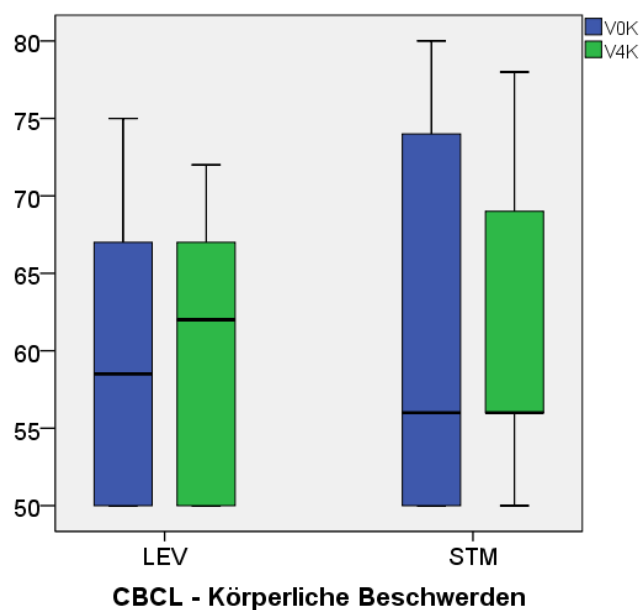


Abb. 13: CBCL/4-18- Körperliche Beschwerden, Boxplot LEV/STM

Ergebnisse für die Skala *Angst/Depressivität* fielen wie folgt aus:

In der STM-Gruppe verkleinerte sich der MW von V0K mit 59,3 (SD: 7,2 , Min.-Max.: 50-70) auf 56,9 (SD: 8,4 , Min.-Max.: 50-78) bei V4K (Z-Wert: -1,023 , CI: 0,323-0,342 , $p=0,306$).

Auch in der LEV-Gruppe ($n=15$) verminderte sich der MW von 58 (SD: 8,0 , Min.-Max.: 50-70) bei V0K auf 55 (SD: 6,4 , Min.-Max.: 50-69) bei V4K (Z-Wert: -2,157 , CI: 0,28-0,035 , $p=0,031$) und war statistisch signifikant.

Beide AED konnten den Gemütszustand der Patienten verbessern. LEV schnitt etwas besser ab als STM.

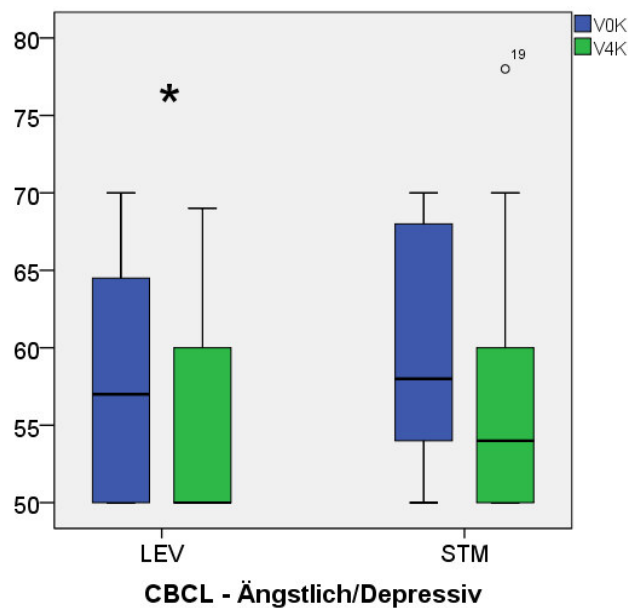


Abb. 14: CBCL/4-18- Angst/Depressivität, Boxplot LEV/STM

Bei *Sozialen Problemen* sank der MW in der STM-Gruppe ($n=14$) von 56,9 (SD: 9,1 , Min.-Max.: 50-74) bei V0K auf 55,5 (SD: 8,5 , Min.-Max.: 50-80) bei V4K (Z-Wert: -0,479 , CI: 0,662-0,681 , $p=0,632$).

Auch in der LEV-Gruppe ($n=15$) fiel der MW von V0K mit 58,1 (SD: 7,5 , Min.-Max.: 50-78) auf 55,3 (SD: 6,9 , Min.-Max.: 50-73) bei V4K (Z-Wert: -1,786 , CI: 0,077-0,087 , $p=0,074$).

Beide AED riefen laut der Eltern eine Verbesserung hervor und beeinflussten das soziale Leben der Patienten positiv. LEV hatte zwar den größeren Wertrückgang- die Ergebnisse für V4K können jedoch als weitgehend identisch angesehen werden.

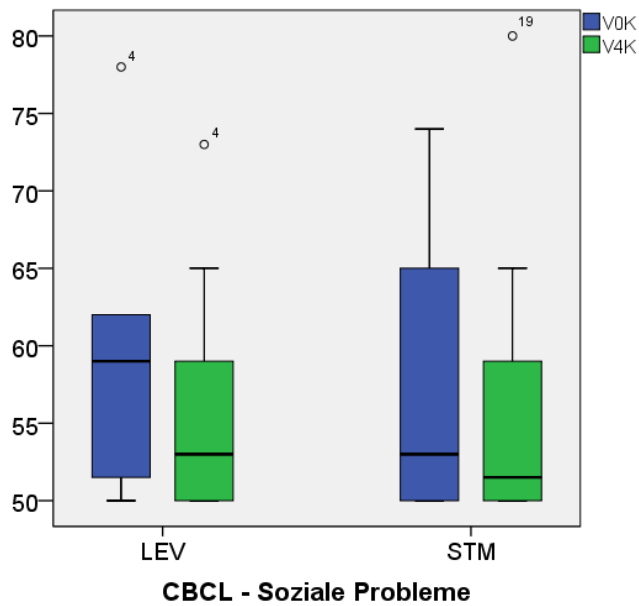


Abb. 15: CBCL/4-18- Soziale Probleme, Boxplot LEV/STM

In der Skala *Schizoid/Zwanghaft* ergaben die T-Werte folgende Ergebnisse: In der STM-Gruppe (n=14) fiel der MW von 57,7 (SD: 9,4 , Min.-Max.: 50-74) bei V0K auf 54,5 (SD: 7,7 , Min.-Max.: 50-68) bei V4K (Z-Wert: -1,272 , CI: 0,243-0,260 , p=0,203).

Genauso sank der MW in der LEV-Gruppe (n=15) von V0K mit 56,1 (SD: 9,1 , Min.-Max.: 50-75) auf 53,5 (SD: 7,0 , Min.-Max.: 50-75) bei V4K ab (Z-Wert: -1,156 , CI: 0,306-0,324 , p=0,248).

Beide AED steigerten die Lebensqualität der Patienten. STM wies den größeren Rückgang auf, jedoch muss der niedrigere Ergebniswert der LEV-Gruppe bei V4K beachtet werden.

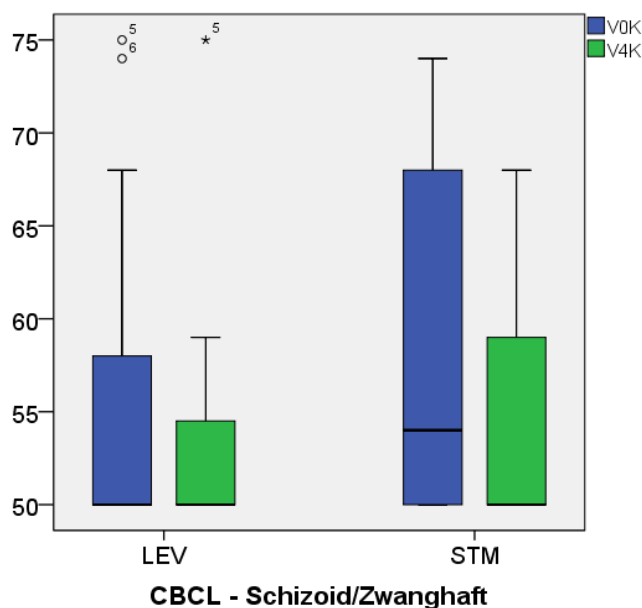


Abb. 16: CBCL/4-18- Schizoid/Zwanghaft, Boxplot LEV/STM

Der MW in der STM-Gruppe (n=14) in der Kategorie *Aufmerksamkeitsprobleme* des Kindes verkleinerte sich von 63,4 (SD: 9,7 , Min.-Max.: 51-80) bei V0K auf 57 (SD: 8,6 , Min.-Max.: 50-79) bei V4K (Z-Wert von -2,347 , CI: 0,014-0,019 , p=0,019) und war statistisch signifikant.

Auch in der LEV-Gruppe (n=15) verkleinerte sich der MW von V0K mit 59,3 (SD: 6,0 , Min.-Max.: 50-68) auf mit 56,4 (SD: 7,2 , Min.-Max.: 50-70) bei V4K (Z-Wert: -1,379 , CI: 0,174-0,189 , p=0,168).

Die Aufmerksamkeit der Kinder wurde durch beide Therapien gefördert. Der Wertrückgang der STM-Gruppe ist zwar größer- aber vergleicht man die V4K-Werte, so erzielte LEV einen niedrigeren Endwert als STM. Die AED können somit als gleich positiv eingestuft werden.

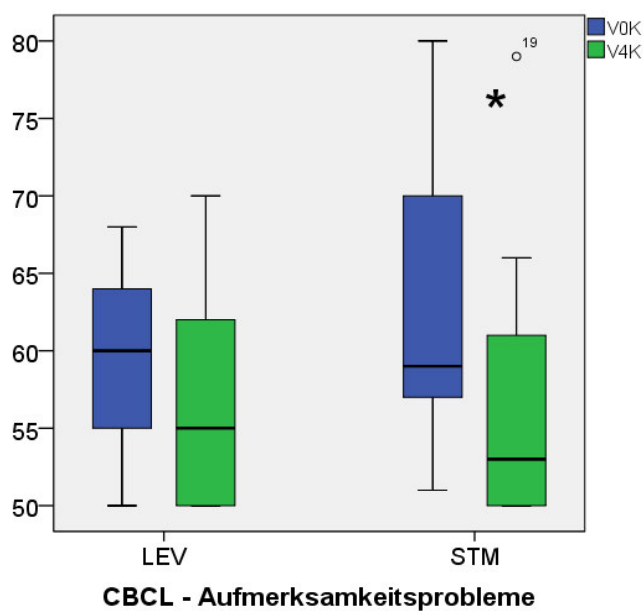


Abb. 17: CBCL/4-18- Aufmerksamkeitsprobleme, Boxplot LEV/STM

Bei der Skala *Dissoziales Verhalten* sank der MW der STM-Gruppe (n=14) von 56,6 (SD: 7,1 , Min.-Max.: 50-70) bei V0K auf 53,3 (SD: 4,4 , Min.-Max.: 50-64) bei V4K (Z-Wert: -2,536 , CI: 0,006-0,010 , p=0,011) und war statistisch signifikant.

Der MW sank auch in der LEV-Gruppe (n=15) von 57,3 (SD: 5,2 , Min.-Max.: 50-68) bei V0K auf 53,1 (SD: 4,3 , Min.-Max.: 50-64) bei V4K ab (Z-Wert: -2,450 , CI: 0,008-0,012 , p=0,014) und war zudem auch statistisch signifikant.

Das Verhalten konnte durch beide Therapien verbessert werden. Mit LEV-Therapie etwas deutlicher- jedoch sind die Ergebniswerte bei V4K für beide Gruppen fast identisch.

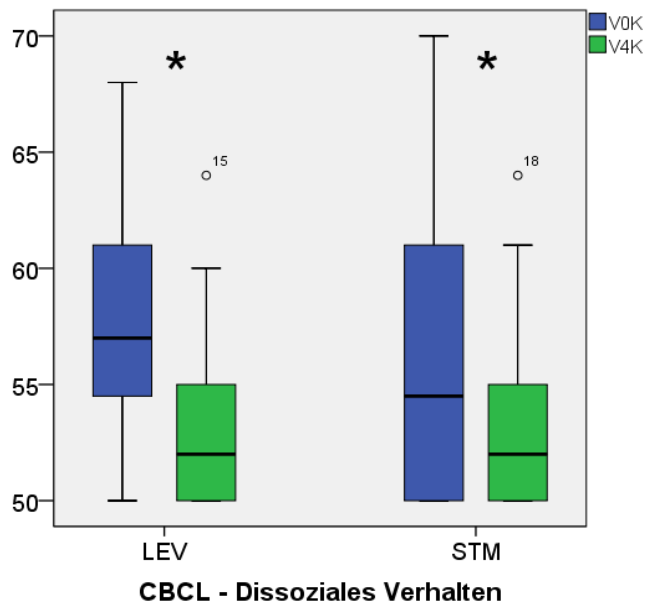


Abb. 18: CBCL/4-18- Dissoziales Verhalten, Boxplot LEV/STM

In der letzten Syndromskala *Aggressives Verhalten* verminderte sich in der STM-Gruppe (n=14) der MW von 56,7 (SD: 7,9 , Min.-Max.: 50-76) bei V0K auf 53,2 (SD: 6,0 , Min.-Max.: 50-69) bei V4K (Z-Wert: -1,963 , CI: 0,04-0,048 , p=0,05) und wies statistische Signifikanz auf.

Auch in der LEV-Gruppe (n=15) war das Ergebnis statistisch signifikant. Der MW fiel von 56,9 (SD: 5,4 , Min.-Max.: 50-63) bei V0K auf 53,4 (SD: 4,5 , Min.-Max.: 50-64) bei V4K (Z-Wert: -2,451 , CI: 0,009-0,013, p= 0,014).

Der Rückgang wird bei beiden AED als identisch angegeben. Auch die Werte von V4K können als weitgehend gleich angesehen werden. STM und LEV wirkten sich positiv aus.

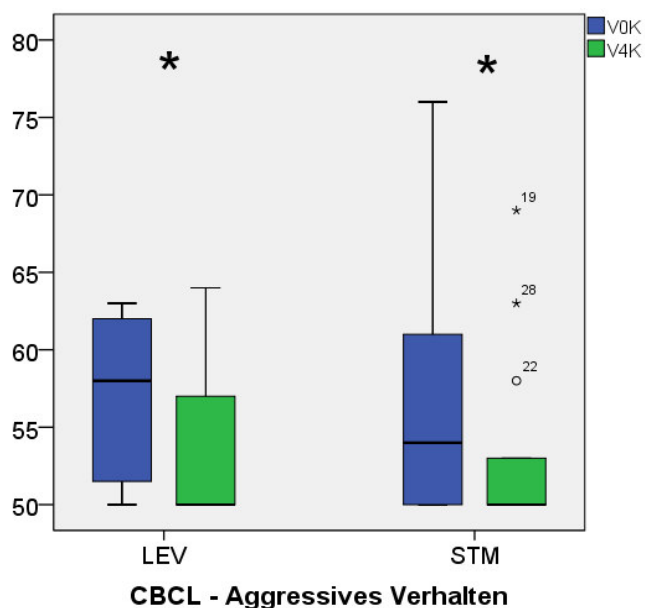


Abb. 19: CBCL/4-18- Aggressives Verhalten, Boxplot LEV/STM

Der *Gesamt-Wert* des CBCL/4-18 (T-Wert) lieferte in den Studiengruppen folgende Ergebnisse: Beide Medikationsgruppen erlangten statistisch signifikante Werte.

Der MW verkleinerte sich in der STM-Gruppe (n=14) deutlich von 61,7 (SD: 9,2 , Min.-Max.: 49-74) bei V0K auf 54,7 (SD: 8,8 , Min.-Max.: 41-73) bei V4K (Z-Wert: -2,084 , CI: 0,031-0,038 , p=0,037).

In der LEV-Gruppe (n=15) verringerte sich der MW ebenso deutlich: Von 60,2 (SD: 6,1 , Min.-Max.: 49-69) bei V0K auf 52 (SD: 10,8 , Min.-Max.: 32-67) bei V4K (Z-Wert: -2,827 , CI: 0,002-0,004 , p=0,005).

Beide AED wirkten sichtbar positiv. LEV erzielte jedoch sowohl die auffälligere Verbesserung als auch einen niedrigeren Endwert in V4K und kann als effektiver interpretiert werden.

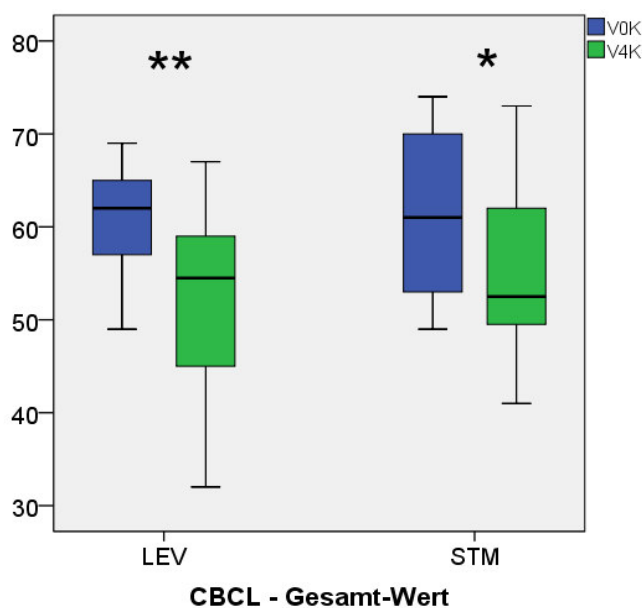


Abb. 20: CBCL/4-18- Gesamt-Wert, Boxplot LEV/STM

Bei der *Internalisierenden Skala* nahm der MW in der STM-Gruppe (n=14) von V0K mit 61,8 (SD: 7,4 , Min.-Max.: 51-73) auf 57,9 (SD: 7,6 , Min.-Max.: 45-71) bei V4K ab (Z-Wert: -1,785 , CI: 0,075-0,086 , p=0,074).

In der LEV-Gruppe (n=15) war der Wert statistisch signifikant. Hier sank der MW sichtbar von 60,7 (SD: 7,5 , Min.-Max.: 48-71) bei V0K auf 52,8 (SD: 11,9 , Min.-Max.: 37,5-74) bei V4K (Z-Wert: -2,593 , CI: 0,005-0,008 , p=0,01).

LEV konnte hier bei den Patienten ein beachtlich besseres Ergebnis als STM erbringen.

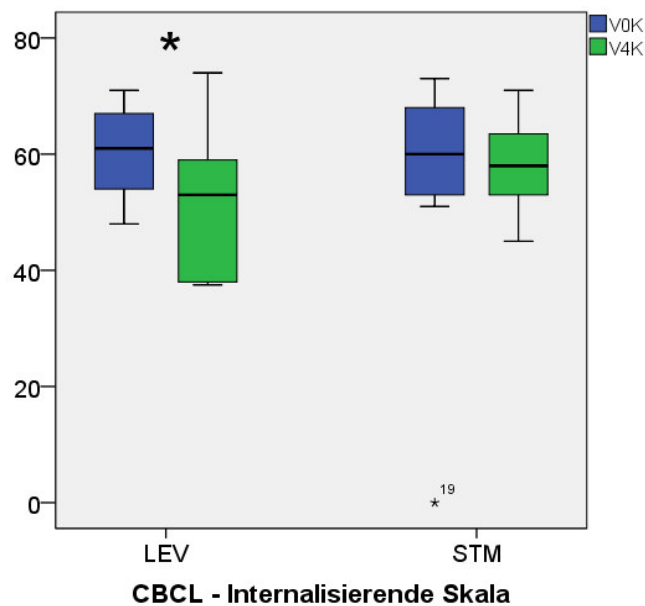


Abb. 21: CBCL/4-18- Internalisierende Skala, Boxplot LEV/STM

Bei der *Externalisierenden Skala* fiel der MW in der STM-Gruppe (n=14) von 54,5 (SD: 10,3 , Min.-Max.: 44-73) bei V0K auf 50,6 (SD: 9,1 , Min.-Max.: 35-65) bei V4K (Z-Wert; 1,228 , CI: 0,233-0,250 , p=0,219).

Der MW der LEV-Gruppe (n=15) sank deutlich von 58,2 (SD: 5,9, Min.-Max.: 46-67) bei V0K auf 50,4 (SD: 8,6 , Min.-Max.: 35-62) bei V4K (Z-Wert: -2,975 , CI: 0-0,001 , p=0,003) und war statistisch signifikant.

Zwar ist die Verbesserung in der LEV-Gruppe deutlicher- allerdings befinden sich die V4K Werte auf selbem Level. Die 2 AED müssen hier als gleichwertig angesehen werden.

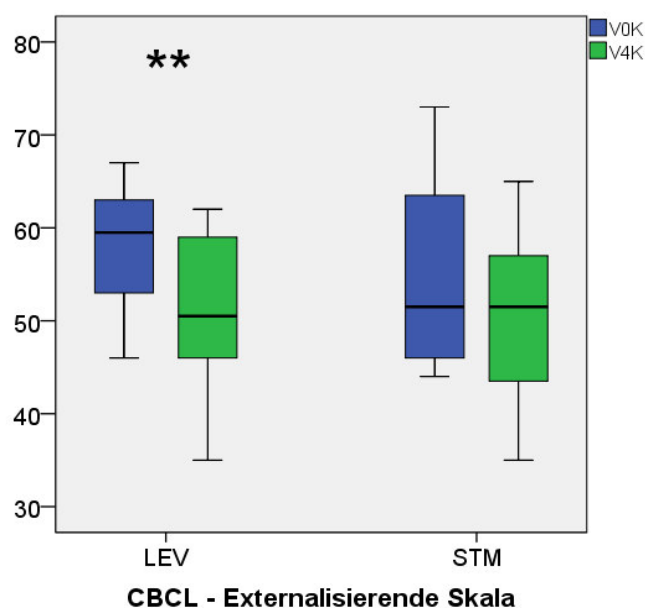


Abb. 22: CBCL/4-18- Externalisierende Skala, Boxplot LEV/STM

5. Diskussion

Verschiedenste Autoren sind sich einig, dass, wenn es um Epilepsitherapie bei Kindern geht, eine Anfallsfreiheit des Patienten und ein vorteilhaftes Wirkungsprofil der Medikamente nicht die einzigen wichtigen Parameter sein können. Vor allem der möglicherweise negative Effekt der AED auf die kognitive Funktion im sich noch entwickelnden Gehirn von Kindern sollte mit größtem Bedenken sorgfältig beachtet werden. (Lagae et al., 2005)

Allerdings ist ein Vergleich zwischen LEV und anderen AED im Bezug auf ihre Wirkung momentan nicht wirklich möglich, da direkte Vergleichsstudien noch nicht ausreichend durchgeführt worden sind. Dennoch ermutigen Autoren wie James W. Wheless dazu, andere ähnliche Studien zu prüfen und Ergebnisse zu vergleichen. (Wheless, 2007)

5.1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob, und falls ja, wie sich die AED STM und LEV bei einer Monotherapie auf neuropsychologische Aspekte der Patienten mit BECTS auswirken und unterscheiden. Die zugrunde liegende Studie konnte eine PP-Population von 43 Patienten untersuchen. Aus der Testbatterie wurden das Zahlennachsprechen aus der K-ABC, der VLMT, der CFT1/CFT20 und der CBCL/4-18 statistisch ausgewertet.

STM und LEV erbrachten in den Testungen K-ABC, VLMT und CFT1/CFT20 keine gravierend unterschiedlichen Ergebnisse. Zwar konnten in den Einzeltestungen leichte Schwankungen festgestellt werden, betrachtet man allerdings die Endergebnisse, so ist das Resultat der Therapie recht identisch. Beide erbrachten den gewünschten positiven Effekt.

Die Ergebnisse für den CBCL fielen hingegen klar zu Gunsten von LEV aus. Nicht nur in den einzelnen Syndromskalen schien es einen positiveren Effekt als STM auf die Kinder zu haben, sondern auch in der Gesamtskala zeigte LEV eine überlegende Wirkung.

Vorangehend sollten noch einige limitierende Aspekte der Studie geäußert werden:

Durch die Einschränkungen der Finanzierung konnte das Rekrutierungsziel nicht erreicht werden. Zudem erfüllten nicht alle Patienten die Einschlusskriterien und konnten nicht an der Studie teilnehmen. Die gewonnene PP-Population von 43 Patienten zeigte zwar hohe Qualität und gleichmäßige Verteilung in den Medikations-Armen, war aber dafür quantitativ niedrig und somit oft statistisch nicht signifikant.

Auch muss die Wahl der Population beachtet werden. Die gute Verträglichkeit der Medikamente in der PP-Population beeinflusste ohne Frage die Ergebnisse.

5.2 Patientenkollektiv

In 47 deutschen Prüfungszentren konnten 83 Patienten rekrutiert und auf Auswahlkriterien geprüft werden. 44 Patienten (53%) erfüllten die Einschlusskriterien und konnten an der Studie teilnehmen. 1 Patient musste wegen einer Protokollverletzung (Alter unter 6 Jahren) nachträglich wieder ausgeschlossen werden.

Die PP-Population von 43 Patienten zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Verteilung des Alters, des Geschlechts und Gewichts, der Anamnese von Fieberkrämpfen, der generellen Anzahl von Anfällen oder der Familienanamnese.

Die Qualität der PP-Population ist somit sehr hoch, sowie die Verteilung in den Medikations-Armen ausgeglichen. Gleiche Voraussetzungen waren für beide Medikamenten-Gruppen gegeben. Lediglich die Quantität ist mit einer Fallzahl von 43 Patienten niedrig. Dies wirkte sich merkbar auf die Signifikanzen der Testergebnisse aus.

5.3 Neuropsychologische Testungen

Die Daten wurden aus den verschiedenen Testungen der zwei neuropsychologischen Untersuchungen V0K und V4K gewonnen.

5.3.1 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC

Beim Zahlennachsprechen aus der K-ABC verbesserte STM (1,8) den Skalenwert – LEV (-0,5) verschlechterte diesen. Jedoch müssen die Ausgangswerte von V0K der beiden Gruppen beachtet werden: Die STM-Gruppe startete mit einem deutlich schlechteren Wert (7,8) als die LEV-Gruppe (9,8). Vergleicht man außerdem die Werte des Arbeitsgedächtnisses nach Monotherapie bei V4K so stellt man fest, dass diese nah beieinander liegen (STM: 9,6 , LEV: 9,3).

Die automatische auditorisch-sprachliche Gedächtnisleistung der Kinder ist im Ergebnis somit bei beiden AED auf selbem Niveau. Der Normwert ist mit einem Skalenwert von 10 und einer SD von 3 angegeben. (Kaufman AS, 1991)

Konzentration und Aufmerksamkeit der Kinder liegt bei beiden Gruppen vor und auch nach AED-Therapie im Normbereich.

Da die richtige Zahlenwiedergabe anhaltende und fokussierte Aufmerksamkeit erfordert, kann laut C. Kiese-Himmel das auditive Kurzzeitgedächtnis, sowie Verarbeitung und Wahrnehmung durch diesen Test gut abgeschätzt werden. (Kiese-Himmel, 2007)

Angelehnt daran, kann die allgemeine kognitive Leistung unter STM- und LEV-Therapie als nicht beeinträchtigt interpretiert werden.

In einer Studie aus dem Jahre 2007 untersuchten Kossoff et al. ebenfalls die Auswirkungen einer LEV-Therapie auf die auditorisch-sprachliche Gedächtnisleistung bei Kindern mit BECTS. Getestet wurden 6 Patienten (6-12 Jahre) mit folgender Testbatterie: SCAN-C/A Test (1994/2000), Token Test für Kinder (1978) und Digit Span Test (1991).

5 der Kinder konnten ihre auditorisch-sprachliche Gedächtnisleistung verbessern ($p=0,08$).

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass LEV durchaus einen positiven Effekt auf damit behandelte Kinder mit BECTS haben könnte. (Kossoff et al., 2007)

5.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Die T-Werte des VLMT lagen für 4 Kategorien vor:

LEV konnte sowohl die *Gesamtlernleistung*, als auch die *Wiedererkennungslleistung* verbessern.

Bei der *Gesamtlernleistung* sank im STM-Arm (-10) der MW. Patienten mit LEV (+2,9) hingegen verbesserten ihren MW. Allerdings war der V0K-Wert der STM-Gruppe mit 50, 1 sehr hoch im Vergleich zur LEV-Gruppe mit 43,5. Trotzdem kann LEV hier als effektiver eingestuft werden.

Bei der *Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung* wiesen beide Gruppen eine Verschlechterung des MW auf (STM: -3,1 , LEV: -1,1). Die STM-Gruppe verzeichnete die deutlichere Verschlechterung. Die V4K-Werte nach Monotherapie sind jedoch in beiden Gruppen ähnlich groß (STM: 49,4 ; LEV: 49,2).

Bei der Testung des *Verlustes nach zeitlicher Verzögerung* fiel der MW in beiden Gruppen (STM: -3,2 , LEV: -6,8). Merkspanne und Kurzzeitgedächtnis wurden in beiden Testarmen beeinträchtigt. Im STM-Arm weniger als im LEV-Arm.

Bei der *korrigierten Wiedererkennungslleistung* verbesserten beide Gruppen ihre Leistung (STM: 1,6 , LEV: 3,2). Obwohl hier LEV eine größere Wertverbesserung aufweist, müssen die unterschiedlichen MW bei V0K beachtet werden. Die STM-Gruppe startete mit fast 10 Punkten mehr (STM: 51,2 , LEV: 41,8).

Auch in anderen Studien konnte die Lern- und Merkfähigkeit durch LEV verbessert werden: Bei D. L. Koo et al. konnte die verbale Aufmerksamkeit durch eine LEV-Monotherapie gesteigert werden und bei J. R. Cho entwickelten sich die kognitiven Funktionen bei verschiedenen verbalen Tests unter LEV positiv. Allerdings handelte es sich bei beiden Studien um erwachsene Patienten. (Cho et al., 2012; Koo et al., 2013)

In einer Studie von A. Aeby et al. wurden Patienten im Kindesalter untersucht. Hier konnte mit LEV eine Verbesserung des auditiven Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit beobachtet werden. Jedoch handelte es sich hierbei nicht um eine Monotherapie für BECTS, sondern um eine Zusatztherapie für CSWS. (Aeby, Poznanski, Verheulpen, Wetzburger, & Van Bogaert, 2005)

P. M. Levisohn et al. untersuchten 2009 Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit zweier Testgruppen. Die eine Gruppe (n=46) bekam eine 12 wöchige LEV-Therapie, der anderen Gruppe (n=27) wurde ein Placebo verabreicht. Getestet wurden die Kinder mit dem Leiter-R AM Test (Leiter-R AM – Revised Attention and Memory Battery). Beide Gruppen konnten ihre Werte verbessern. Die LEV-Gruppe (+5,4) schnitt dabei etwas besser ab als die Vergleichs-Gruppe (+5,2).

Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit wurden durch LEV auch in dieser Studie nicht beeinträchtigt und konnten sogar positiv beeinflusst werden. (Levisohn et al., 2009)

5.3.3 CFT1/CFT20

Hier wurde die Summen des T-Wertes untersucht.

Der Standardwert ist bei dieser Testung mit 50 ± 10 angegeben. Beide Testgruppen entsprechen der Norm (STM: 57,9 , LEV: 56,5). Sowohl STM (+3) als auch LEV (+1,2) konnten den MW nach Therapie leicht anheben. Der Einfluss auf das allgemeine intellektuelle Niveau der Kinder kann bei beiden AED positiv gewertet werden.

Auch andere Studien untersuchten die Auswirkung einer LEV-Therapie auf die intellektuellen Fähigkeiten von Kindern.

Im Jahr 2015 testeten D. E. Jung et al. 41 Kinder mit fokaler Epilepsie mit Hilfe der koreanischen Version des Wechsler-Intelligenztests für Kinder und Grundschulkinder (K-WISC-III, K-WIPSSI-III). Nach 52 Wochen unter LEV-Therapie blieben die Werte verglichen zur Baseline-Untersuchung auf weitgehend gleichem Niveau. LEV zeigte auch hier keinen negativen Einfluss auf die Kognition der Kinder. (Jung et al., 2015)

Wirrell et al. untersuchten in ihrer Studie dagegen die Auswirkungen einer STM-Therapie. 6 Kinder mit BECTS erhielten über 6 Monate STM-Monotherapie und wurden anschließend mit dem Wechsler Intelligenztest (WISC-III FSIQ) getestet. Der Gruppenwert sank ab.

STM zeigte bei allen Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Funktion. (Wirrell et al., 2008).

5.3.4 Elternfragebogen CBCL/4-18

Vor allem beim CBCL/4-18 fielen die Ergebnisse dieser Studie zu Gunsten der LEV-Therapie aus. Es wurden die T-Werte der 8 Syndromskalen, sowie des Gesamt-Wertes und der internalisierenden und externalisierenden Skala statistisch ausgewertet.

So erzielten STM und LEV in 5 Skalen ein gleichwertiges Ergebnis:

Bei *Sozialen Problemen* riefen beide AED laut der Eltern eine Verbesserung hervor und beeinflussten das soziale Leben der Patienten positiv (STM: -1,4 , LEV -2,8). LEV hatte zwar den größeren Wertrückgang - die Ergebnisse für V4K können jedoch als weitgehend deckungsgleich angesehen werden (STM: 55,5 ; LEV: 55,3).

In der Skala *Schizoid/Zwanghaft* steigerten sowohl STM (-3,2) als auch LEV (-2,6) die Lebensqualität der Patienten. STM wies den größeren Rückgang auf, jedoch muss der niedrigere Ergebniswert der LEV-Gruppe bei V4K beachtet werden.

In der Kategorie *Aufmerksamkeitsprobleme* wurde die Aufmerksamkeit der Kinder durch beide Therapien gefördert (STM: -6,4 , LEV: -2,9). Die Wertverbesserung der STM-Gruppe ist zwar größer - aber vergleicht man die V4K-Werte, so erzielt LEV einen niedrigeren Endwert (56,4) als STM (57). Die Wirkung kann folglich als gleichwertig gewertet werden.

Bei der Skala *Dissoziales Verhalten* konnte das Verhalten durch beide AED verbessert werden (STM: -3,3 , LEV: -4,2). Durch die LEV-Therapie etwas deutlicher, jedoch sind auch hier die Ergebniswerte bei V4K nah beieinander (STM: 53,3 ; LEV: 53,1).

In der Syndromskala *Aggressives Verhalten* wurde der Rückgang des aggressiven Verhaltens der Kinder von den Eltern bei beiden AED identisch angegeben (STM: -3,5 , LEV: -3,5). Auch die Werte von V4K können als weitgehend gleichwertig angesehen werden (STM: 53,2 ; LEV: 53,4). Sowohl STM als auch LEV wirkten sich hier positiv aus.

In 3 Skalen konnte LEV (*Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität*) sogar ein besseres Ergebnis als STM erzielen:

In der Kategorie *Sozialer Rückzug* berichteten die Eltern im LEV-Arm (-4,3) von einem noch aufgeschlossenerem Verhalten ihrer Kinder während der AED-Therapie als im STM-Arm (-3,4).

In der Kategorie *körperliche Beschwerden* konnte LEV (-1,6) nach Meinung der Eltern eine Linderung der körperlichen Beschwerden ihrer Kinder bewirken. STM (+0,5) hingegen wurde von den Eltern als Verschlechterung bewertet.

Und auch in der Skala *Angst/Depressivität* konnte LEV (-3) den Gemütszustand der Patienten deutlicher als STM (-2,4) verbessern.

Genauso schnitt LEV im *Gesamt-Wert* (STM: -7 , LEV: -8,2) und der *internalisierenden Skala* (STM: -3,9 , LEV: -7,9) besser ab.

In der *externalisierenden Skala* erbrachten die AED gleichwertige Ergebnisse.

Die Verbesserung in der LEV-Gruppe ist zwar deutlicher (STM: -3,9 , LEV: -7,8), allerdings befinden sich die V4K Werte auf demselben Level (STM: 50,6 ; LEV: 50,4).

Wendet man sich anderen Studien zu, so erhält man folgende Ergebnisse:

F. Engler et al. untersuchten 2003 Kinder mit BECTS und anderen benignen Formen. Als Antiepileptikum wurde STM verabreicht. 19 Patienten wurden vor und nach Therapie neurologisch getestet. Die Studie konnte bei keinem der Kinder eine Verschlechterung der kognitiven Leistung feststellen. (Engler et al., 2003)

Andere Autoren belegen eine positive Wirkung von LEV:

In einer Studie von A. Aeby et al. konnte eine deutlich positive Entwicklung in den Kategorien *Aufmerksamkeitsprobleme*, *Angst/Depressivität* und *Körperliche Beschwerden* dokumentiert werden. Allerdings galt die LEV-Therapie nicht BECTS, sondern CSWS und wurde als Zusatztherapie verabreicht. (Aeby et al., 2005)

J. L. Herranz et al. untersuchten im Jahre 2003 Kinder und Jugendliche mit refraktärer Epilepsie. Bei 34,9% konnten Verwandte eine enorme Verbesserung im Bereich des sozialen Verhaltens und allgemeiner kognitiven Fähigkeiten unter LEV-Therapie feststellen. (Herranz, Rufo-Campos, & Arteaga, 2003)

2006 führten sie die Studie erneut mit Kindern, welche resistent gegen andere AED waren, durch: Diesmal berichtete das Umfeld bei 27,8% der Patienten von einer positiven Entwicklung in den identischen Bereichen. (Herranz et al., 2006)

D. E. Jung et al. prüften in ihrer Studie die Wirkung von LEV während der Monotherapie auf die neurologischen Funktionen und das Verhalten. Getestet wurde mit der koreanischen

Version (K-CBCL) des CBCLs. 35 Kinder mit fokaler Epilepsie nahmen daran teil. Nach 52 Wochen LEV-Therapie zeigten die Patienten in der *internalisierenden Skala* eine signifikante Verbesserung ($p=0.004$) des Verhaltens.

Auch in den 8 Syndromskalen blieb der Wert unter LEV konstant. Jung et al. kamen zu dem Schluss, dass ihre Ergebnisse vorherige Studien in der Aussage unterstützen: Negative, neurologische Effekte sind bei allen AED möglich – bei LEV jedoch genauso viel oder wenig wie bei den anderen Medikamenten. (Jung et al., 2015)

J. Schiemann-Delgado et al. untersuchten 2012 bei Kindern mit fokalen Anfällen die Wirkung von LEV auf die kognitive Funktion und das Verhalten. Auch hier konnte ein positiver Effekt auf das Verhalten der Kinder bewiesen werden. Von 73 Patienten wurde der Elternfragebogen CBCL ausgewertet. In allen 8 Syndromskalen (7 davon $p<.05$) verbesserten sich die Werte innerhalb der 48 Wochen LEV-Therapie. Der *Gesamt-Wert* konnte um -10,4 angehoben werden. (Schiemann-Delgado et al., 2012)

(Vergleich zu dieser Studie: *Gesamt-Wert*: -8,2)

Von Stülpnagel et al. befragten im Jahr 2010 Eltern über das Verhalten und die Kognition ihrer Kinder. Die Studie bezog sich auf 32 Kinder mit BECTS und anderen benignen Formen. Behandelt wurde mit LEV. Bei 10 Patienten (31,3%) verbesserten sich die kognitiven Fähigkeiten und bei 14 Patienten (43,8%) konnte die medikamentöse Therapie das Verhalten positiv beeinflussen. Bis auf 1 Patienten, bei dem die Eltern eine Verschlechterung des Verhaltens angaben, stellte der Rest keine Veränderungen unter der Therapie fest. (von Stülpnagel et al., 2010)

In einer weiteren Studie von L. Lagae et al. wurde die Wirkung von LEV während einer Monotherapie auf das Verhalten von Kindern subjektiv von den Eltern beurteilt. Die Eltern konnten innerhalb einer Skala 0 bis 10 Punkte verteilen. 10 bedeutete hierbei, LEV sei „die Wundermedikation“ für ihr Kind. Die Eltern vergaben im Schnitt 6 oder mehr Punkte. Nach Meinung der Eltern, beobachteten sie vor allem die positive Wirkung auf das Verhalten und die Aufmerksamkeit ihrer Kinder. (Lagae et al., 2005)

5.4 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Einen negativen Effekt auf kognitive Funktionen durch eine AED-Therapie mit LEV konnte die Studie nicht belegen: Im Gegenteil: Sie lässt eine positive Wirkung auf Aufmerksamkeit und Verhalten erkennen.

Zwar gilt STM vor allem in Deutschland immer noch als Mittel erster Wahl (Bast et al., 2003; Ben-Zeev et al., 2004; Chan & Lee, 2011; Gross-Selbeck, 1995; Rating et al., 2000; Swiderska et al., 2011), allerdings wohl auch mit aus dem Grund, dass Literatur und Studien in Bezug auf Wirkung oder kognitive Funktionen zu anderen, neueren AED wie LEV nicht ausreichend vorhanden sind, bzw. fehlen. (Ortinski & Meador, 2004; Wheless & Ng, 2002)

Nicht wenige Autoren fordern, dass weitere detaillierte Studien über Kinder mit Rolando-Epilepsie in einer aktiven Phase dieser Krankheit, bei denen ein spezifisch, quantitativ bestimmbarer Aspekt der kognitiven Funktion genau gemessen werden kann, immer noch dringend nötig sind. (Deonna et al., 2000) (Lagae et al., 2005)

So mag das Patientenkollektiv dieser Studie zwar quantitativ niedrig sein, die gleichwertige Wirkung eines neuen Antiepileptikums – LEV – hat diese dennoch ein weiteres Mal (neben anderen Studien wie: (Bello-Espinosa & Roberts, 2003; Glauser et al., 2002; Grosso et al., 2007; Klitgaard et al., 1998; Lagae et al., 2005; Verrotti et al., 2007; Wu et al., 2009)) demonstriert.

Allerdings reicht die Fallzahl sicher nicht zu einer abschließenden Beurteilung aus.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die neuropsychologischen Aspekte und den Einfluss der AED STM und LEV auf die kognitive Funktion (v.a. Sprachentwicklung, Konzentration und Aufmerksamkeit) bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren mit BECTS zu untersuchen. Grundlage dafür war eine prospektive, randomisiert, kontrollierte, doppelblinde Studie der klinischen Phase III vom Dr. von Haunerschen Kinderspital München, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Florian Heinen, an mehreren deutschen Prüfungszentren aus den Jahren 2006-2008.

Die Studie untersuchte eine PP-Population von 43 Patienten ohne statistisch signifikante Unterschiede im Bezug auf Allgemein-, Familien- und Anfallsanamnese. Die Patienten erhielten alle eine optimierte und auf ihre Erkrankung abgestimmte Behandlung: Als etablierte Standardtherapie mit STM oder mit der Prüfmedikation LEV. Die mittlere Dosis lag in der STM-Gruppe bei 65,6 mg STM und in der LEV-Gruppe bei 321,4 mg LEV.

Nach einer Baseline-Untersuchung V0 wurde eine 1. neuropsychologische Testung V0K durchgeführt. Eine 2. neuropsychologische Testung V4K erfolgte nach 27-wöchiger Einnahme der Studienmedikation. Getestet wurden jeweils: Zahlennachsprechen aus der Kaufman-ABC, VLMT, CFT1/CFT20 und der Elternfragebogen CBCL/4-18.

Beim Zahlennachsprechen aus der K-ABC erbrachten beide Gruppen eine gleichwertige automatische auditorisch-sprachliche Gedächtnisleistung innerhalb der Norm. STM und LEV zeigten hier kaum Unterschiede in ihrer Wirkung.

Beim VLMT lagen T-Werte für 4 Kategorien vor: Bei der *Gesamtlernleistung* schnitt LEV in den Gesamtergebnissen positiver ab. Bei den Testungen *Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung* und *Verlust nach zeitlicher Verzögerung* ergaben sich für die Gruppen ähnliche V4K-Werte. Merkspanne und Kurzzeitgedächtnis wurden in beiden Testarmen beeinträchtigt. STM schnitt hier minimal besser ab. Die *korrigierte Wiedererkennungslleistung* konnten beide Medikamente positiv beeinflussen- LEV erzielte hier die deutlichere Verbesserung.

Beim CFT1/CFT20 wurden die Summen des T-Wertes untersucht. Beide Testgruppen erzielten gleichwertige Ergebnisse innerhalb der Norm. Sowohl STM als auch LEV konnte den MW nach Therapie anheben.

Vor allem beim CBCL/4-18 fielen die Ergebnisse zu Gunsten der LEV-Therapie aus. Es wurden die T-Werte der 8 Syndromskalen, sowie des Gesamt-Wertes und der internalisierenden und externalisierenden Skala statistisch ausgewertet.

So erzielte LEV in 5 Skalen ein gleichwertiges Ergebnis und in 3 Skalen (*Sozialer Rückzug*, *Körperliche Beschwerden*, *Angst/Depressivität*) sogar ein besseres Ergebnis als STM.

Genauso schnitt LEV im *Gesamt-Wert* und der *internalisierenden Skala* besser ab.

In der *externalisierenden Skala* verzeichneten die AED gleichwertige Ergebnisse.

Beide AED erbrachten in der Studie den gewünschten positiven Effekt.

Obwohl nicht bei allen neurologischen Testungen die Vorteile von LEV gegenüber STM signifikant belegt werden konnten, unterstützt die Studie die verfügbaren Daten anderer Studien, dass LEV eine positive Wirkung auf die kognitive Funktion zugeschrieben werden kann.

Allerdings reicht die Fallzahl für eine abschließende Beurteilung nicht aus.

7. Prüfungszentren

<u>Nr.</u>	<u>Zentrum</u>
01	Ostalbkrlinikum Aalen, Aalen B. Töpke, K. Tatsek
02	Kinderzentrum Alt-Neuötting, Altötting H. Kühne, C. Weiß
03	Klinikum St. Marien, Amberg A. Fiedler, S. Sonnleitner
04	Klinikum Augsburg, Augsburg J. Penzien
05	Universitätskrlinikum des Saarlandes, Bad Homburg M. G. Shamdeen, H. Struchholz
06	Epilepsiezentrum Bielefeld Bethel, Bielefeld T. Polster, H. Freitag
07	St. Marienkrlinik Bonn, Bonn E. Tuschen-Hofstätter, M. Menschig
08	Klinikum Coburg, Coburg P. Dahlem, I. Baudler
09	St. Vincenz Hospital, Coesfeld P. Navratil, U. Iken
10	Kinderkrlinik Deggendorf, Deggendorf M. Mandl, A. Friedl
11	Haus Waldstede, Praxis für Kinderheilkunde, Drensteinfurt A. Sprinz, H. Wendker-Magrabi
12	Klinikum Duisburg, Duisburg G. Weber, T. Gehnen
13	St. Johannes Hospital, Duisburg Ötzcam, G. Hufendiek
14	Kinderneurologisches Zentrum, Düsseldorf I. Krois, A. Wegener
15	Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen R. Trollmann, E. Poida-Herzing
16	Universität Duisburg-Essen, Essen
17	Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt Main M. Kieslich, R. Dewitz

- 18 Städtische Kliniken Frankfurt, Frankfurt Main
U. Mause, M. Müller
- 19 Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
R. Korinthenberg, B. Stehle-Renner
- 20 Klinikum Fürth, Fürth
F. Bosch, R. Wagner
- 21 Universitätsklinikum Gießen, Gießen
B. Neubauer, K. Rheinhardt
- 22 Universitätskinderklinik Göttingen, Göttingen
K. Brockmann, C. Schlockwerder
- 23 Martin Luther Universität, Halle
S. Heß, T. Feiereis
- 24 Werner Otto Institut, Hamburg
M. Traus, A. Schröder
- 25 Universitätskinderklinik Hamburg Eppendorf, Hamburg
K. Bentele
- 26 Universitätskinderklinik, Heidelberg
D. Rating, G. Reuner
- 27 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Jena, Jena
U. Brandl, K. Wetzel
- 28 Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe
V. Prietsch, B. Siegrist
- 29 Epilepsiezentrum Kork, Kehl
J. P. Ernst, H. Mayer
- 30 Universitätskinderklinik, Kiel
U. Stephani, G. Carlsson
- 31 Kinderkrankenhaus Köln, Köln
S. Waltz, A. Pickartz
- 32 Vinzentius Krankenhaus, Landau
H. M. Blank, K. Liebrich
- 33 Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut
C. Blank, J. Held
- 34 Universitätskinderklinik, Magdeburg
F. U. Wien, J. Antemann
- 35 Dr. von Haunersches Kinderspital, München
F. Heinen, S. Sachse, V. Schmiedemann
- 36 Kinderklinik Dritter Orden, München

- M. Baethmann, B. Schreiber-Gollwitzer
- 37 Kinderklinik der TU München, München
F. A. M. Baumeister
- 38 Clemenshospital, Münster
S. Hoovey, C. Navratil
- 39 Universitätsklinikum Münster, Münster
G. Kurlemann, U. Elkemann
- 40 Kinderklinik Kohlhof, Neunkirchen
E. Feldmann, A. Pattber-Wolff
- 41 Lukaskrankenhaus Neuss, Neuss
U. Schara, S. Widderic
- 42 Ev. Krankenhaus Oberhausen, Oberhausen
J. Opp, J. Walter
- 43 Klinik für Kinder und Jugendliche, Pforzheim
H. Koch, U. Meerpohl
- 44 Mathias-Spital, Rheine
H. G. Hoffmann, A. Rickeshenrich
- 45 Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
M. Wolff, E. Serra
- 46 Universitätsklinikum Ulm, Ulm
H. Bode, J. Braun
- 47 St. Marienhospital, Vechta
H. Koch, U. Meerpohl
- 48 Epilepsiezentrum für Kinder- und Jugendliche, Vogtareuth
G. Kluger, A. Kirsch
- 49 Universitätskinderklinik Würzburg, Würzburg
H. M. Straßburg
- 50 Kinderklinik am Mönchberg, Würzburg
A. Quattländer

Test	STM CI	Z-Wert	p=	V0K MW	min-max	V0K SD	V4K MW	min-max	V4K SD	n
Zahlennachsprechen-Skalenwert	0,121-0,134	-1,549 ^b	0,121	7,7895	0-15	3,55245	9,6471	5,0-13,0	2,62062	19
VLMT-Gesamtlernleistung T-Wert	0,739-0,757	-,357 ^b	0,721	50,1	34-66	14,53837	40,1316	0-66	23,64191	19
VLMT-Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	0,434-0,453	-,805 ^d	0,421	52,5	34-62	8,64994	49,4063	34-66	11,98502	19
VLMT-Verlust nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	0,296-0,314	-1,060 ^d	0,289	54,8	45,5-66	7,13593	51,6333	34-66	9,91115	19
VLMT-korrigierte Wiedererkennungslleistung T-Wert	0,559-0,579	-,617 ^b	0,537	51,2143	29-68	11,28088	52,7857	29-68	11,87226	19
CFT1/CFT20-Summe T-Wert	0,082-0,093	-1,709 ^b	0,087	54,875	39-75	10,21029	57,875	43-79	9,6945	18
CBCL/4-18-Sozialer Rückzug T-Wert	0,12-0,133	-1,541 ^b	0,123	60	50-80	10,06899	56,5714	50-80	7,63307	14
CBCL-Körperliche Beschwerden T-Wert	0,783-0,799	-,297 ^d	0,767	60,7143	50-80	11,66473	61,2143	50-78	10,06272	14
CBCL-Angst/Depressivität T-Wert	0,323-0,342	-1,023 ^b	0,306	59,2857	50-70	7,18362	56,9286	50-78	8,44406	14
CBCL-Soziale Probleme T-Wert	0,662-0,681	-,479 ^b	0,632	56,8571	50-74	9,14715	55,5	50-80	8,52823	14
CBCL-Schizoid/Zwanghaft T-Wert	0,243-0,260	-1,272 ^b	0,203	57,7143	50-74	9,44155	54,5	50-68	7,69365	14
CBCL-Aufmerksamkeitsprobleme T-Wert	0,014-0,019	-2,347 ^b	0,019	63,3571	51-80	9,70018	57	50-79	8,56648	14
CBCL-Dissoziales Verhalten T-Wert	0,006-0,010	-2,536 ^b	0,011	56,5714	50-70	7,14374	53,2857	50-64	4,41028	14
CBCL-Aggressives Verhalten T-Wert	0,04-0,048	-1,963 ^b	0,05	56,7143	50-76	7,94625	53,2143	50-69	5,96372	14
CBCL-Gesamt-Wert T-Wert	0,031-0,038	-2,084 ^b	0,037	61,67	49-74	9,198	54,6923	41-73	8,75009	14
CBCL-Internalisierende Skala T-Wert	0,075-0,086	-1,785 ^b	0,074	61,82	51-73	7,744	57,9231	45-71	7,59892	14
CBCL-Externalisierende Skala T-Wert	0,233-0,250	-1,228 ^b	0,219	54,5	44-73	10,274	50,6154	35-65	9,05114	14

Test	LEV CI	Z-Wert	p=	V0K MW	min-max	V0K SD	V4K MW	min-max	V4K SD	n
Zahlennachsprechen-Skalenwert	0,227-0,244	-1,248 ^d	0,212	9,8462	4,0-18	3,13172	9,31	3,0-16	3,011	16
VLMT-Gesamtlernleistung T-Wert	0,272-0,290	-1,112 ^b	0,266	43,54	34-58	7,859	46,42	34-66	10,317	16
VLMT-Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	0,53-0,549	-,665 ^d	0,506	50,33	34-66	9,114	49,21	34-66	8,948	16
VLMT-Verlust nach zeitlicher Verzögerung T-Wert	0,033-0,041	-2,073 ^d	0,038	56,33	49-66	6,51	49,46	34-60	8,425	16
VLMT-korrigierte Wiedererkennungslleistung T-Wert	0,33-0,349	-1,020 ^b	0,308	41,83	31-60	10,223	44,96	29-68	14,127	16
CFT1/CFT20-Summe T-Wert	0,601-0,620	-,540 ^b	0,589	55,2667	40-73	9,20766	56,5333	39-77	11,4322	15
CBCL/4-18-Sozialer Rückzug T-Wert	0,024-0,030	-2,170 ^b	0,03	58,8667	50-73	7,06972	54,6	50-73	6,66333	15
CBCL-Körperliche Beschwerden T-Wert	0,477-0,497	-,773 ^b	0,44	61,3333	50-75	9,39351	59,7143	50-72	8,46194	15
CBCL-Angst/Depressivität T-Wert	0,028-0,035	-2,157 ^b	0,031	58	50-70	7,99107	55	50-69	6,41427	15
CBCL-Soziale Probleme T-Wert	0,077-0,087	-1,786 ^b	0,074	58,0667	50-78	7,50682	55,3333	50-73	6,91444	15
CBCL-Schizoid/Zwanghaft T-Wert	0,306-0,324	-1,156 ^b	0,248	56,0667	50-75	9,12193	53,4667	50-75	7,00884	15
CBCL-Aufmerksamkeitsprobleme T-Wert	0,174-0,189	-1,379 ^b	0,168	59,2667	50-68	6,00555	56,4	50-70	7,19921	15
CBCL-Dissoziales Verhalten T-Wert	0,008-0,012	-2,450 ^b	0,014	57,3333	50-68	5,15013	53,1333	50-64	4,30725	15
CBCL-Aggressives Verhalten T-Wert	0,009-0,013	-2,451 ^b	0,014	56,9333	50-63	5,43095	53,4	50-64	4,51664	15
CBCL-Gesamt-Wert T-Wert	0,002-0,004	-2,827 ^b	0,005	60,2143	49-69	6,11654	52	32-67	10,77033	15
CBCL-Internalisierende Skala T-Wert	0,005-0,008	-2,593 ^b	0,01	60,7143	48-71	7,48772	52,75	37,5-74	11,9079	15
CBCL-Externalisierende Skala T-Wert	0-,001	-2,975 ^b	0,003	58,2143	46-67	5,93787	50,3571	35-62	8,63452	15

9. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Modell einer NR1 und NR2A-Untereinheit des NMDA-Rezeptors
Abb. 2: Typisches EEG eines Patienten mit BECTS
Abb. 3: Chemische Struktur von STM
Abb. 4: Chemische Formel von LEV
Abb. 5: Studiendesign der HEAD-Studie
Abb. 6: Balkendiagramm, Zahlennachsprechen aus K-ABC
Abb. 7: Balkendiagramm, VLMT-Gesamtlernleistung
Abb. 8: Balkendiagramm, VLMT- Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung
Abb. 9: Balkendiagramm, VLMT- Verlust nach zeitlicher Verzögerung
Abb. 10: Balkendiagramm, VLMT- korrigierte Wiedererkennungslernleistung
Abb. 11: Balkendiagramm, CFT1/CFT20- T-Wert
Abb. 12: CBCL/4-18- Sozialer Rückzug, Boxplot LEV/STM
Abb. 13: CBCL/4-18- Körperliche Beschwerden, Boxplot LEV/STM
Abb. 14: CBCL/4-18- Angst/Depressivität, Boxplot LEV/STM
Abb. 15: CBCL/4-18- Soziale Probleme, Boxplot LEV/STM
Abb. 16: CBCL/4-18- Schizoid/Zwanghaft, Boxplot LEV/STM
Abb. 17: CBCL/4-18- Aufmerksamkeitsprobleme, Boxplot LEV/STM
Abb. 18: CBCL/4-18- Dissoziales Verhalten, Boxplot LEV/STM
Abb. 19: CBCL/4-18- Aggressives Verhalten, Boxplot LEV/STM
Abb. 20: CBCL/4-18- Gesamt-Wert, Boxplot LEV/STM
Abb. 21: CBCL/4-18- Internalisierende Skala, Boxplot LEV/STM
Abb. 22: CBCL/4-18- Externalisierende Skala, Boxplot LEV/STM

10. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Dosierung Studienmedikation STM/LEV
Tab. 2: Untersuchungen und Untersuchungsprogramm der HEAD-Studie
Tab. 3: Statistische Verteilung der Patienten mit MW und SD
Tab. 4: Ausgangswerte VOK mit MW, SD und Min.-Max. für STM
Tab. 5: Ausgangswerte VOK mit MW, SD und Min.-Max. für LEV

11. Literaturverzeichnis

- Aeby, A., Poznanski, N., Verheulpen, D., Wetzburger, C., & Van Bogaert, P. (2005). Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. *Epilepsia*, 46(12), 1937-1942. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00337.x
- Aktories K. , F. U., Hofmann F. , Starke K. (2013). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Vol. 11): Elsevier GmbH.
- Aldenkamp, A. P., & Arends, J. (2004). Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behav*, 5 Suppl 1, S25-34.
- Baglietto, M. G., Battaglia, F. M., Nobili, L., Tortorelli, S., De Negri, E., Calevo, M. G., . . . De Negri, M. (2001). Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol*, 43(6), 407-412.
- Bast, T., Volp, A., Wolf, C., Rating, D., & Sulthiame Study, G. (2003). The influence of sulthiame on EEG in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsia*, 44(2), 215-220.
- Bello-Espinosa, L. E., & Roberts, S. L. (2003). Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes-three cases. *Seizure*, 12(3), 157-159.
- Ben-Zeev, B., Watemberg, N., Lerman, P., Barash, I., Brand, N., & Lerman-Sagie, T. (2004). Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatr Int*, 46(5), 521-524. doi: 10.1111/j.1442-200x.2004.01954.x
- Borggraefe, I., Bonfert, M., Bast, T., Neubauer, B. A., Schotten, K. J., Massmann, K., . . . German, H. S. G. (2013). Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). *Eur J Paediatr Neurol*, 17(5), 507-514. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.03.014
- Bormann, E., Brunner, P., Dassinger, M., Kober, M., Kopp, K., Kuhlmann, A., . . . Sy, K. (2013). *Rote Liste 2013* (Vol. 53). Frankfurt/Main.
- Bouma, P. A., Bovenkerk, A. C., Westendorp, R. G., & Brouwer, O. F. (1997). The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*, 48(2), 430-437.
- Callenbach, P. M., Bouma, P. A., Geerts, A. T., Arts, W. F., Stroink, H., Peeters, E. A., . . . Brouwer, O. F. (2010). Long term outcome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Seizure*, 19(8), 501-506. doi: 10.1016/j.seizure.2010.07.007
- Camfield, C. S., Camfield, P. R., Gordon, K., Wirrell, E., & Dooley, J. M. (1996). Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*, 37(1), 19-23.
- Chahine, L. M., & Mikati, M. A. (2006). Benign pediatric localization-related epilepsies. *Epileptic Disord*, 8(4), 243-258.
- Chan, S. C., & Lee, W. T. (2011). Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc*, 110(3), 134-144. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60023-5
- Cho, J. R., Koo, D. L., Joo, E. Y., Yoon, S. M., Ju, E., Lee, J., . . . Hong, S. B. (2012). Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clin Neurophysiol*, 123(5), 883-891. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.012
- Clarke, T., Strug, L. J., Murphy, P. L., Bali, B., Carvalho, J., Foster, S., . . . Pal, D. K. (2007). High risk of reading disability and speech sound disorder in rolandic epilepsy families: case-control study. *Epilepsia*, 48(12), 2258-2265. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01276.x
- Coppola, G., Franzoni, E., Verrotti, A., Garone, C., Sarajlija, J., Operto, F. F., & Pascotto, A. (2007). Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*, 29(5), 281-284. doi: 10.1016/j.braindev.2006.09.008
- Corde, D., Gelisse, P., Genton, P., Dravet, C., & Baldy-Moulinier, M. (2001). Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 42(6), 754-759.

- Croona, C., Kihlgren, M., Lundberg, S., Eeg-Olofsson, O., & Eeg-Olofsson, K. E. (1999). Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol*, 41(12), 813-818.
- Deonna, T., Zesiger, P., Davidoff, V., Maeder, M., Mayor, C., & Roulet, E. (2000). Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol*, 42(9), 595-603.
- Doose, H., Baier, W. K., Ernst, J. P., Tuxhorn, I., & Volzke, E. (1988). Benign partial epilepsy--treatment with sulthiame. *Dev Med Child Neurol*, 30(5), 683-684.
- Döpfner, M., Schmeck, K. & Berner, W. . (1994). *Handbuch: Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Forschungsergebnisse zu deutschen Fassung der Child Behavior Checklist (CBLC)* (Vol. 1). Köln.
- Elberry, A. A., Felemban, R. K., Hareeri, R. H., & Kurdi, S. M. (2012). Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric epilepsy. *Saudi Pharm J*, 20(1), 81-84. doi: 10.1016/j.jsps.2011.06.001
- Engel, J., & Pedley, T. A. (2008). *Epilepsy, a comprehensive textbook* (Vol. 2): Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business.
- Engler, F., Maeder-Ingvar, M., Roulet, E., & Deonna, T. (2003). Treatment with Sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. *Neuropediatrics*, 34(2), 105-109. doi: 10.1055/s-2003-39606
- Freitag, H. (2007). Diagnose Epilepsie – Einfluss auf die kognitive Entwicklung. *Epileptologie*, 24: 2 – 7.
- Giordani, B., Caveney, A. F., Laughrin, D., Huffman, J. L., Berent, S., Sharma, U., . . . Garofalo, E. A. (2006). Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res*, 70(1), 89-94. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.02.005
- Glauser, T. A., Pellock, J. M., Bebin, E. M., Fountain, N. B., Ritter, F. J., Jensen, C. M., & Shields, W. D. (2002). Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia*, 43(5), 518-524.
- Goldberg-Stern, H., Gonen, O. M., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A., & Inbar, D. (2010). Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, 19(1), 12-16. doi: 10.1016/j.seizure.2009.10.004
- Graefe, K. H., Lutz, W. , Bönisch, H. (2011). *Pharmakologie und Toxikologie - Duale Reihe*: Goerge Thieme Verlag KG.
- Gross-Selbeck, G. (1995). Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics*, 26(1), 45-50. doi: 10.1055/s-2007-979719
- Grosso, S., Cordelli, D. M., Franzoni, E., Coppola, G., Capovilla, G., Zamponi, N., . . . Balestri, P. (2007). Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure*, 16(4), 345-350. doi: 10.1016/j.seizure.2007.02.004
- Guerrini, R., & Pellacani, S. (2012). Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*, 53 Suppl 4, 9-18. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03609.x
- Helmstaedter, C., Lendt, M. , Lux, S. (2001). *Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest - Manual*. Göttingen.
- Herranz, J. L., Prats-Vinas, J. M., Campistol, J., Campos-Castello, J., Rufo-Campos, M., Casas-Fernandez, C., . . . Domingo-Jimenez, R. (2006). [Effectiveness and safety of levetiracetam in 133 children with medication resistant epileptic seizures]. *Rev Neurol*, 43(7), 393-397.
- Herranz, J. L., Rufo-Campos, M., & Arteaga, R. (2003). [Effectiveness and tolerability of levetiracetam in 43 children and adolescents with epilepsy]. *Rev Neurol*, 37(11), 1005-1008.
- Johannessen, S. I., Battino, D., Berry, D. J., Bialer, M., Kramer, G., Tomson, T., & Patsalos, P. N. (2003). Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*, 25(3), 347-363.
- Jung, D. E., Yu, R., Yoon, J-R., et al. (2015) *Neuropsychological effects of levetiracetam and carbamazepine in children with focal epilepsy*. *Neurology*, 84;2312-2319. doi: 10.1212/WNL.0000000000001661

- Kaufman AS, K. N., Melchers P, Preus U. (1991). Kaufman Assessment Battery for Children. Deutsche Version. Individualtest zur Messung von Intelligenz und Fertigkeit bei Kindern. Lisse: Swets und Zeitlinger.
- Kayani, S., & Sirsi, D. (2012). The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis*, 4, 51-63. doi: 10.4137/JCNSD.S5097
- Kiese-Himmel, C. (2007). [Number Recall in the K-ABC in children with auditory processing disorders. Criterion-related validity]. *HNO*, 55(12), 972-980. doi: 10.1007/s00106-007-1621-x
- Klitgaard, H., Matagne, A., Gobert, J., & Wulfert, E. (1998). Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol*, 353(2-3), 191-206.
- Koo, D. L., Hwang, K. J., Kim, D., Kim, Y. J., Kim, J. Y., Shin, W., . . . Hong, S. B. (2013). Effects of levetiracetam monotherapy on the cognitive function of epilepsy patients. *Eur Neurol*, 70(1-2), 88-94. doi: 10.1159/000347230
- Kossoff, E. H., Bergey, G. K., Freeman, J. M., & Vining, E. P. (2001). Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia*, 42(12), 1611-1613.
- Kossoff, E. H., Los, J. G., & Boatman, D. F. (2007). A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 11(4), 514-517. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.07.011
- Kramer, U., Zelnik, N., Lerman-Sagie, T., & Shahar, E. (2002). Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical characteristics and identification of patients at risk for multiple seizures. *J Child Neurol*, 17(1), 17-19.
- Lagae, L., Buyse, G., & Ceulemans, B. (2005). Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*, 14(1), 66-71. doi: 10.1016/j.seizure.2004.10.004
- Laschkowski, W., Bauernschmidt, U., Drechsel, H.-M., Prade, B., Schuster, D. (1999). Arbeitsmaterialien zur Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)
- Lemke, J. R., Lal, D., Reinthaler, E. M., Steiner, I., Nothnagel, M., Alber, M., . . . von Spiczak, S. (2013). Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*, 45(9), 1067-1072. doi: 10.1038/ng.2728
- Levisohn, P. M., Mintz, M., Hunter, S. J., Yang, H., Jones, J., & Group, N. L. S. (2009). Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*, 50(11), 2377-2389. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02197.x
- Lindgren, S., Kihlgren, M., Melin, L., Croona, C., Lundberg, S., & Eeg-Olofsson, O. (2004). Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 5(6), 903-910. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.08.004
- Lyseng-Williamson, K. A. (2011). Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs*, 25(10), 901-905. doi: 10.2165/11208340-000000000-00000
- Ma, C. K., & Chan, K. Y. (2003). Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. *Brain Dev*, 25(6), 390-395.
- Metz-Lutz, M. N., & Filippini, M. (2006). Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 71-75. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00695.x
- Miziara, C. S., de Manreza, M. L., Mansur, L., Reed, U. C., Guilhoto, L. M., Serrano, V. A., . . . Group, C. I. (2012). Impact of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) on school performance. *Seizure*, 21(2), 87-91. doi: 10.1016/j.seizure.2011.09.004
- Monjauze, C., Broadbent, H., Boyd, S. G., Neville, B. G., & Baldeweg, T. (2011). Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia*, 52(8), e79-83. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03105.x
- Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C., Barthez, M. A., & Khomsi, A. (2005). Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang*, 92(3), 300-308. doi: 10.1016/j.bandl.2004.07.001
- Neubauer, B. A., Fiedler, B., Himmelein, B., Kampfner, F., Lassker, U., Schwabe, G., . . . Stephani, U. (1998). Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology*, 51(6), 1608-1612.

- Neubauer, B. A., & Hahn, A. (2012). *Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter* (Vol. 12): Springer Medizin.
- Nicolai, J., van der Linden, I., Arends, J. B., van Mil, S. G., Weber, J. W., Vles, J. S., & Aldenkamp, A. P. (2007). EEG characteristics related to educational impairments in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 48(11), 2093-2100. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01203.x
- Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., Baumgartner, C., Ebner, A., Hamer, H., . . . Luders, H. O. (1998). [Semiologic classification of epileptic seizures]. *Nervenarzt*, 69(2), 117-126.
- Obeid, M., & Pong, A. W. (2010). Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Res*, 91(1), 101-105. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2010.06.009
- Oguni, H. (2011). Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev*, 33(3), 207-212. doi: 10.1016/j.braindev.2010.10.024
- Ortinski, P., & Meador, K. J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 5 Suppl 1, S60-65.
- Panayiotopoulos, C. P., Michael, M., Sanders, S., Valeta, T., & Koutroumanidis, M. (2008). Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*, 131(Pt 9), 2264-2286. doi: 10.1093/brain/awn162
- Papavasiliou, A., Mattheou, D., Bazigou, H., Kotsalis, C., & Paraskevoulakos, E. (2005). Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 6(1), 50-58. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.09.008
- Patsalos, P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*, 85(2), 77-85.
- Pinton, F., Ducot, B., Motte, J., Arbues, A. S., Barondiot, C., Barthez, M. A., . . . Billard, C. (2006). Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord*, 8(1), 11-23.
- Rating, D., Wolf, C., & Bast, T. (2000). Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia*, 41(10), 1284-1288.
- Roger, J., Bureau, M., Dravet, C., Genton, P., Tassinari, C., & Wolf, C. (2005). *Epileptic Syndromes In Infancy, Childhood And Adolescence* (Vol. 20): John Libbey Eurotext.
- Samaitiene, R., Norkuniene, J., Jurkeviciene, G., & Grikinienė, J. (2012). Behavioral problems in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes treated and untreated with antiepileptic drugs. *Medicina (Kaunas)*, 48(7), 338-344.
- Samaitiene, R., Norkuniene, J., Tumienė, B., & Grikinienė, J. (2013). Sleep and behavioral problems in rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol*, 48(2), 115-122. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.012
- Schiemann-Delgado, J., Yang, H., Loge Cde, L., Stalvey, T. J., Jones, J., Legoff, D., & Mintz, M. (2012). A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol*, 27(1), 80-89. doi: 10.1177/0883073811417183
- Schmidt, H., Estler, C. (2007). *Pharmakologie und Toxikologie* (Vol. 6): Schattauer GmbH.
- Shields, W. D., & Snead, O. C., 3rd. (2009). Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 50 Suppl 8, 10-15. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02229.x
- Sirsi, D., & Safdieh, J. E. (2007). The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf*, 6(3), 241-250. doi: 10.1517/14740338.6.3.241
- Swaiman, K. F., Ashwal, S., & Ferriero, D. M. (2006). *Pediatric Neurology: Principles & Practice* (Vol. 1). Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
- Swiderska, N., Hawcutt, D., Eaton, V., Stockton, F., Kumar, R., Kneen, R., & Appleton, R. (2011). Sulthiame in refractory paediatric epilepsies: an experience of an 'old' antiepileptic drug in a tertiary paediatric neurology unit. *Seizure*, 20(10), 805-808. doi: 10.1016/j.seizure.2011.08.006
- Tuchman, R. F. (1994). Epilepsy, language, and behavior: clinical models in childhood. *J Child Neurol*, 9(1), 95-102.

- Verrotti, A., Coppola, G., Manco, R., Ciambra, G., Iannetti, P., Grosso, S., . . . Chiarelli, F. (2007). Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure*, 16(3), 271-275. doi: 10.1016/j.seizure.2006.12.006
- Verrotti, A., D'Egidio, C., Agostinelli, S., Parisi, P., Chiarelli, F., & Coppola, G. (2011). Cognitive and linguistic abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Acta Paediatr*, 100(5), 768-772. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02159.x
- Volkl-Kernstock, S., Bauch-Prater, S., Ponocny-Seliger, E., & Feucht, M. (2009). Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure*, 18(5), 320-326. doi: 10.1016/j.seizure.2008.11.011
- von Stulpnagel, C., Kluger, G., Leiz, S., & Holthausen, H. (2010). Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of "benign" idiopathic focal epilepsies in childhood. *Epilepsy Behav*, 17(2), 193-198. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.024
- Weiß, R. H. (1998). *Grundintelligenztest Skala 2 - Handanweisungen* (Vol. 4): Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG.
- Weiß, R. H., Osterland, J. (1997). *Grundintelligenztest Skala 1 - Handanweisungen für die Durchführung, Auswertung und Interpretation* (Vol. 5): Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG.
- Wheless, J. W. (2007). Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3(4), 409-421.
- Wheless, J. W., & Ng, Y. T. (2002). Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol*, 17(6), 413-415.
- Wirrell, E., Sherman, E. M., Vanmastrigt, R., & Hamiwka, L. (2008). Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *J Child Neurol*, 23(1), 14-21. doi: 10.1177/0883073807307082
- Wirrell, E. C. (1998). Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 39 Suppl 4, S32-41.
- Wright, C., Downing, J., Mungall, D., Khan, O., Williams, A., Fonkem, E., . . . Kirmani, B. (2013). Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Front Neurol*, 4, 192. doi: 10.3389/fneur.2013.00192
- Wu, X. Y., Hong, Z., Wu, X., Wu, L. W., Wang, X. F., Zhou, D., . . . Lv, C. Z. (2009). Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*, 50(3), 398-405. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01729.x
- Zhao, X., Chi, Z., Chi, L., Shang, W., & Liu, X. (2007). Clinical and EEG characteristics of benign rolandic epilepsy in Chinese patients. *Brain Dev*, 29(1), 13-18. doi: 10.1016/j.braindev.2006.05.006

12. Selbstständigkeitserklärung

Eidesstattliche Versicherung

Heukäufer, Isabel

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Neuropsychologie bei Patienten mit BECTS
unter Sultiam vs. Levetiracetam**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.11.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die diese Arbeit ermöglicht und auf ihre Art unterstützt haben.

Als erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein dafür danken, diese Dissertation im Dr. von Haunerschen Kinderspital überhaupt erst ermöglicht zu haben.

Genauso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Rheinhardt, der zum Zeitpunkt der Studie die Leitung inne hatte.

Herrn Prof. Dr. med. Florian Heinen danke ich für die Chance, meine Dissertation in seiner Abteilung Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie anfertigen zu dürfen.

Aus ganzem Herzen danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Ingo Borggräfe für seine aktive Mithilfe, die wesentlich zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen hat.

Bei jeder noch so kleinen Frage war er stets ansprechbar und trotz der sehr hohen Belastung in seiner Funktion als Oberarzt mit unglaublich viel Zeit und Mühe, konstruktiven Vorschlägen und seiner sehr kompetenten und doch freundschaftlichen Art da, wenn ich darum bat. Ihn als Doktorvater habe zu dürfen, war ein Glücksfall!

Einen sehr großen unverzichtbaren Beitrag zum Zustandekommen dieser Arbeit leisteten natürlich die Patienten und ihre Eltern, die sich bereit erklärten, an der HEAD-Studie teilzunehmen. Mit größter Wertschätzung kann ich ihnen dafür nur herzlichst danken!

Unglaubliche Arbeit leisteten auch alle Mitarbeiter in den verschiedenen Zentren.

Großer Dank geht an alle Prüfarzte, Psychologen und Krankenschwestern, die so viel Zeit und Mühe in die Studie steckten.

Herrn Dr. med. Klaus-Jürgen Schotten danke ich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Besonders möchte ich auch Fr. Dr. med. Michaela Bonfert danken: Sie stemmte damals die Mammutaufgabe der Organisation zu dieser Studie. Auch jetzt, Jahre später, war sie für meine Fragen stets ansprechbar und half mir immer wo sie konnte!

Ein riesiges Dankeschön geht an Fr. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Sonja Cornell, die mir die neuropsychologischen Testungen näher brachte und mir mit Rat und Tat unter die Arme griff.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Sebastian Schröder, der Licht ins Dunkle brachte, als es um die Erstellung der Boxplot-Diagramme ging und Herrn Moritz Tacke, der so nett war und noch einmal über meine Testdaten schaute.

Zudem danke ich Herrn Robert Roiger, der diese Dissertation maßgeblich unterstützte.

Die besten Voraussetzungen, um mit hoher Motivation und großer Konzentration das Projekt Dissertation anzugehen, lieferte mein soziales Umfeld, das mit sehr großer Geduld, unerschöpflicher Zuneigung und oftmals Verzicht zur Entstehung beitrug.

Nicht nur Dank, vielmehr all meine Gedanken gehen an meine Familie:

Ich bin unendlich dankbar, euch immer an meiner Seite zu wissen. Ein Leben ohne euch, wäre nur ein halbes Leben. Worte können nicht ausdrücken, wie sehr ich euch lieb habe!